Darstellung und cytostatische Eigenschaften mittelkettiger aliphatischer und araliphatischer Alkohole und Aldehyde

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Pharmazie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Rolf Jackisch

aus Koblenz

1970

Darstellung und cytostatische Eigenschaften mittelkettiger aliphatischer und araliphatischer Alkohole und Aldehyde

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Pharmazie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Rolf Jackisch

aus Koblenz

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 4. 1970

Dekan: Professor Dr. H. Auterhoff
1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Weitzel
2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Graf

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Meinen Eltern

Diese Arbeit wurde auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn

Professor Dr. Dr. G ü n t h e r W e i t z e l

am Physiologisch-chemischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt.

Meinem Lehrer danke ich für die Zuweisung des Themas und für die mir während dessen Bearbeitung jederzeit erwiesene großzügige Förderung.

Gleichzeitig danke ich Herrn Professor Dr. Friedhelm Schneider für viele wertvolle Anregungen und Diskussionen.

Der mikroanalytischen Abteilung des Institutes unter Leitung von Frau Akad. Oberrätin Dr. Anna-Maria Fretzdorff bin ich für die Ausführung der analytischen Arbeiten zu Dank verpflichtet.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung und Fragestellung	1
2.	Biologische Eigenschaften mittelkettiger Alkohole und Aldehyde - Literaturübersicht	4
2.1.	Stoffwechsel	4
2.2.	Pharmakologie, Toxikologie, Wirkungsmechanismus	5
3.	Eigene Untersuchungen	1o
3.1.	Synthesen	1o
3.1.1.	Alkohole	1o
3.1.2.	Aldehyde	14
3.2.	Umsatzrate der Verbindungen mit Leber-ADH	16
3.2.1.	Alkohole	16
3.2.2.	Aldehyde	2o
3.3.	Einfluß der Verbindungen auf das Ehrlich-Mäuse-Ascites-Carcinom in vitro	21
3.3.1.	Wirkung auf die DNS-, RNS- und Protein-Biosynthese	21
3.3.2.	Beeinflussung der Membranpermeabilität	27
3.3.3.	Einfluß auf die Triphosphatbildung	29
3.4.	Einfluß der Verbindungen auf das Ehrlich-Mäuse-Ascites-Carcinom in vivo	29
3.5.	Einfluß der Verbindungen auf andere experimentelle Tiertumoren in vivo	36
4.	Diskussion	37
5.	Beschreibung der Versuche	4o
5.1.	Synthesen	4o
5.1.1.	Allgemeines	4o
5.1.2.	Aliphatische Alkohole	41
5.1.2.1.	2-n-Propyl-octanol-(1)	41
5.1.2.2.	2-Isopropyl-octanol-(1)	43
5.1.2.3.	3-n-Propyl-octanol-(1)	44

5.1.2.4. 3-Isopropyl-octanol-(1) 45
5.1.2.5. 3-Isopropyl-heptanol-(1) 47
5.1.2.6. 3-Isopropyl-hexanol-(1) 47
5.1.2.7. 3-Isopropyl-pentanol-(1) 48
5.1.3. ω-Phenyl-substituierte Alkohole 49
5.1.3.1. unverzweigte ω-Phenyl-Alkohole 49
5.1.3.2. 2-Methyl-4-phenyl-butanol-(1) 52
5.1.3.3. 2-Äthyl-4-phenyl-butanol-(1) 53
5.1.3.4. 2-n-Propyl-4-phenyl-butanol-(1) 53
5.1.3.5. 2-Isopropyl-4-phenyl-butanol-(1) 54
5.1.3.6. 3-Isopropyl-4-phenyl-butanol-(1) 55
5.1.4. Aldehyde 56
5.1.4.1. Katalytische Dehydrierung der Alkohole 56
5.1.4.2. Reduktion von Carbonsäure-imidazoliden 57
5.1.4.3. Aldehydderivate 59

5.2. Umsatzraten mit Leber-ADH 61
5.2.1. Alkohole 61
5.2.2. Aldehyde 62

5.3. In-vitro-Versuche an Ehrlich-Ascites-Tumorzellen 63
5.3.1. Einbau radioaktiv markierter Substanzen 63
5.3.2. Metabolitpermeation 63
5.3.3. Kinasen 64

5.4. Ganztierversuche 64

6. Zusammenfassung 66

7. Literaturverzeichnis 67

1. Einleitung und Fragestellung

Im Jahre 1932 beschrieb S t r o n g [1] zum ersten Mal die Wachstumshemmung von Spontan-Mammacarcinomen der Maus bei Fütterung mit dem heptanalhaltigen Gaultheria-Öl, eine Beobachtung, die bis heute relativ wenig weiter untersucht wurde (s. Kap. 2.2.). In den vergangenen Jahren fanden nun W e i t z e l und Mitarb. [2] auf der Suche nach neuen cytostatisch wirksamen Stoffklassen, daß neben den Aldehyden auch die A l k o h o l e der "mittleren" Kettenlänge (C_8 - C_{12}) das Wachstum verschiedener experimenteller Tiertumoren zu hemmen vermögen.

Der Gedanke längerkettige Alkohole und Aldehyde in der Tumortherapie zu versuchen, obwohl man ihnen meist nur "unspezifische Membraneffekte" zuschreibt, ist insofern nicht abwegig, als ja bekanntlich Tumorzellen gerade in ihren Membraneigenschaften von normalen Zellen abweichen (vgl. hierzu: A b e r c r o m b i e und A m b r o s e [3]). Die Tumorzellmembran unterscheidet sich - um nur einige Merkmale zu nennen - in der Permeabilität, der chemischen Zusammensetzung (Phospholipidgehalt), dem Potential und der elektrischen Außenladung von der normalen Membran, weiterhin sind die Kräfte der Adhäsion und Kohäsion zwischen malignen Zellen wesentlich herabgesetzt. Der Befund an Zellkulturen, daß - im Gegensatz zum Verhalten gesunder Zellen - bei Zellkontakt eine Wachstumshemmung ausbleibt, deutet außerdem auf den Verlust von Kontrollfunktionen in der äußeren Zellmembran. Einen umfassenden Überblick über solche Abnormitäten äußerer und innerer Membranen neoplastischer Zellen gibt W a l l a c h (1968) [4]: in einer neuen Tumor-Hypothese fordert er dort (vgl. auch R u b i n [5]), daß jedes cancerogene Agens auf irgendeine Weise die Einlagerung eines falschen Proteins in die Zellmembran verursachen müsse und daß erst durch diese primäre Schädigung der Membran die Umwandlung zu einer malignen Zelle induziert würde. Auch die kürzliche Entdeckung von C o n e [6] [7], daß in Tumorge-

weben mitotische Reize über cytoplasmatische Brücken ("Cytopone") weitergegeben werden, wodurch sich die Teilungsrate solcher Syncythien wesentlich erhöht, gehört in diesen Zusammenhang.

Schon verschiedentlich ist versucht worden, die abartigen Menbraneigenschaften maligner Zellen therapeutisch auszunutzen (vgl. E m m e l o t [8]), denn prinzipiell sollte es möglich sein, solche Zellen mit auf die Membran zielenden Maßnahmen s e l e k t i v anders in ihrem Wachstum zu beeinflussen als normale Zellen: - eine für jegliche Tumortherapie notwendige Voraussetzung! Hinzu kommt, daß eine Membranschädigung, z.B. durch eine "membranaktive" Substanz, viel tiefer in den Gesamtstoffwechsel einer Zelle eingreift als beispielsweise eine spezifische Beeinflussung einzelner metabolischer Routen.

In früheren Untersuchungen über die t u b e r k u l o s t a t i s c h e n Eigenschaften langkettiger Alkohole und Carbonsäuren hatten W e i t z e l und Mitarb. [9] eine Abhängigkeit der Wirksamkeit von der Kettenlänge sowie von dem Ort einer eingeführten Methylverzweigung nachweisen und durch vergleichende Grenzflächenuntersuchungen [10] deuten können. An der Tumorzelle hingegen fanden sie [2] zwar eine Abhängigkeit der Effekte von der Kettenlänge der Alkohole und Aldehyde, der Ort einer Methylsubstitution hatte jedoch keinen Einfluß auf die cytostatische Aktivität. Für einen weiteren synthetischen Ausbau der Verbindungsklassen - zur Erreichung größerer cytostatischer Aktivität bei minimaler Toxizität und optimaler Löslichkeit - erschien ihnen die Hauptkettenlänge C_8 (Octanol/Octanal) am günstigsten.

Fragestellung

In Fortführung dieser Untersuchungen unseres Arbeitskreises soll in der vorliegenden Arbeit an Hand einer Gruppe von verzweigten Alkoholen und Aldehyden verschiedener Kettenlängen,

insbesondere aber der Kettenlänge C_8, die Frage nach der Wirkungsweise dieser Stoffklassen auf Tumorzellen weiterbehandelt werden. Es soll versucht werden zu klären, ob der Alkohol selbst oder sein erstes biologisches Folgeprodukt, der Aldehyd, die eigentliche Wirkform darstellen. Schließlich soll geprüft werden, ob nicht durch geeignete Substitution in Hydroxyl- bzw. Carbonyl-Nähe oder in ω-Stellung der Abbau der Verbindungen verlangsamt und damit ihre cytostatische Aktivität verbessert werden kann.

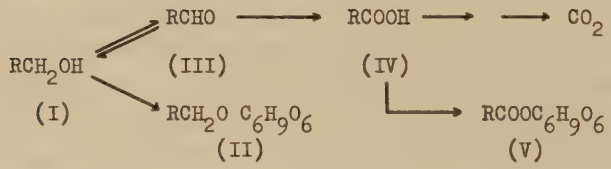
2. Biologische Eigenschaften mittelkettiger Alkohole und Aldehyde - Literaturübersicht

2.1. Stoffwechsel

Aliphatische und ω-Phenylsubstituierte aliphatische Alkohole mittlerer Kettenlängen können vom tierischen Organismus auf verschiedenen Wegen abgebaut und eliminiert werden (K a m i l und Mitarb. [11]):

1. durch Oxidation und anschließende Eliminierung der Produkte (Säuren, Aldehyde, Ketone, CO_2) in Urin oder Atemluft.
2. durch Konjugation der Alkohole oder ihrer Oxidationsprodukte mit Glucuronsäure und Ausscheidung im Harn.
3. durch direkte Elimination der unveränderten Alkohole mit der Atemluft.

Schematisch ergibt sich für den Stoffwechsel der Alkohole (I) (und Aldehyde) (III) etwa folgendes Bild (W i l l i a m s [12]):



Welche der angedeuteten metabolischen Routen eingeschlagen werden, richtet sich nach der Struktur der Alkohole: die leicht oxidablen primären Alkohole werden nur zu einem geringen Anteil (0 - 10 %) als Glucuronide (II) ausgeschieden, bei sekundären Alkoholen liegt dieser Prozentsatz - in Abhängigkeit von der Stellung der OH-Gruppe schon wesentlich höher (10 - 60 %), während tertiäre Alkohole fast überwiegend in der Form ihrer Glucuronide (> 55 %) eliminiert werden [11].

Der entscheidende Schritt des Alkoholmetabolismus ist also die Oxidation zum Aldehyd (III) bzw. Keton, die von der Alkoholdehydrogenase insbesondere in der Leber katalysiert wird (s.Kap. 3.2.). In einem zweiten Oxidationsschritt, katalysiert von der

ebenfalls überwiegend in der Leber lokalisierten Aldehydoxidase, werden die Aldehyde rasch in die entsprechenden Carbonsäuren (IV) überführt, die ihrerseits im normalen Fettsäurestoffwechsel über ß-Oxidation und Citratcyclus vollständig zu CO_2 und Wasser abgebaut werden.

Während dieser Abbau bei unverzweigten Alkoholen bzw. Fettsäuren glatt verläuft, bereiten α- und ß-Verzweigungen bekanntlich Schwierigkeiten: z.B. findet man bei Verfütterung von α-alkylsubstituierten Alkoholen an Versuchstiere überwiegend die entsprechenden E s t e r - Glucuronide (V) im Urin (K a m i l und Mitarb. [13]). Dieser Befund spricht zugleich für den praktisch vollständigen Abbau aller anderen primären Alkohole und Aldehyde, da in deren Falle keine Ester-Glucuronide auffindbar sind.

Eine weitere Abbaumöglichkeit, die offenbar gerade in der Reihe der mittelkettigen Fettsäuren besonders häufig beobachtet wird (V e r k a d e [14]), vgl. auch W e i t z e l [15]) sowie W a k a b a y a s h i und Mitarb. [16]), ist die ω-Oxidation zu Dicarbonsäuren. Ω-phenylsubstituierte Carbonsäuren dagegen, die ja aus den entsprechenden araliphatischen Alkoholen bzw. Aldehyden entstehen können, werden in Abhängigkeit davon, ob der Alkylrest gerad- oder ungeradzahlig ist, bis zur Phenylessigsäure bzw. Benzoesäure abgebaut und als Phenylacetursäure bzw. Hippursäure im Harn ausgeschieden (K n o o p [17]).

2.2. Pharmakologie, Toxikologie, Wirkungsmechanismus

Die verschiedenen Wirkungen der Alkohole auf den menschlichen und tierischen Organismus oder auf isolierte biologische Systeme haben seit jeher weites Interesse gefunden und dadurch zu einer großen Zahl von Veröffentlichungen geführt. Einen Überblick über die wichtigsten pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften der Alkohole geben H a u s c h i l d [18]) und insbesondere: M a r d o n e s [19]).

Die homologe Reihe der Alkohole zeigt toxikologisch folgendes interessante Verhalten (W e l c h und S l o c u m [20]): die "primäre" Toxizität, ermittelt an Einzelzellen, steigt mit zunehmender Kettenlänge sehr stark an, dagegen nimmt die "funktionelle" Toxizität, die am Ganztier bestimmt wird (z.B. LD_{50}), nur bis zum Butanol hin zu, um bei den höheren Homologen wieder abzuklingen. Für die Alkohole der mittleren Kettenlängen bedeutet dies also, daß sie bei relativ hoher Toxizität gegenüber Einzelzellen - z.B. auch gegenüber malignen Zellen - vom Gesamtorganismus wesentlich besser vertragen werden als die niederen Alkohole.

Der Anstieg der "primären" Toxizität mit dem Molekulargewicht innerhalb homologer Reihen (= Regel von Richardson) spiegelt sich ganz allgemein im Verhalten der homologen Alkohol-Reihe gegenüber jeglichem biologischen System wieder: eine große Zahl von Effekten ist in dieser Hinsicht untersucht worden (vgl. R a n g [21]; Z a h r a d n i k [22]). Die dabei stets beobachtete Zunahme der Wirkungen mit der Kettenlänge ist so regelmäßig, daß sich nach einer von Z a h r a d n i k (l.c.) entwickelten Formel die Effekte in beliebigen Systemen vorausberechnen lassen, gleichgültig ob beispielsweise eine Enzymhemmung, die Stabilisierung von Erythrocyten, baktericide Wirkungen oder Narkose-Grenzdosen untersucht werden.

Unter den vielfältigen pharmakologischen Eigenschaften der Alkohole ist ihre narkotische Wirkung die bekannteste, weshalb die Erforschung der Narkose stets aufs engste mit Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Alkohole verknüpft war. Von Anfang an wurde versucht, durch Beobachtung physikalisch-chemischer Gesetzmäßigkeiten Vorstellungen über die Ursachen dieser Vorgänge zu gewinnen:

1893 R i c h e t [23] stellt Beziehungen zwischen Wasserlöslichkeit und narkotischer Aktivität fest.

1899 M e y e r [24]: Narkose kommt durch Lösen der Narkotika in den Lipiden der Zelle zustande; für die narkotische Kapazität wird der Fett-Wasser-Verteilungsquotient verantwortlich gemacht, der nach O v e r t o n (1901) [25] für alle Narkotika etwa identisch ist.

1904 T r a u b e [26]: isonarkotische Lösungen besitzen die gleiche Oberflächenspannung; an den Phasengrenzflächen befinden sich jeweils gleiche Konzentrationen an Narkotikum.

1921 W a r b u r g [27] findet eine deutliche Korrelation zwischen narkotischer Aktivität und der Adsorption an eine Tierkohle-Wasser Interphase.

1939 F e r g u s o n [28]: die zur Narkose notwendige "thermodynamische Aktivität" ist für nahezu alle narkotisch wirkenden Substanzen identisch; innerhalb der homologen Reihe der Alkohole steigt sie langsam an (vgl. hierzu auch B r i n k und P o s t e r n a k [29] sowie R a n g [21]).

1954 M u l l i n s [30]: Wirkort der Narkotika (und damit auch der Alkohole) ist die lipoidreiche Zellmembran; die narkotische Aktivität ist abhängig von Fettlöslichkeit und Gestalt der Verbindungen (= Erweiterung der Meyer-Overton'schen Lipoidtheorie).

1961 P a u l i n g [31]: die narkotische Wirkung kommt durch Strukturänderungen, - Stabilisierung der Hydratmicrokristalle mit Narkotikum-Molekülen - in der der Zellmembran unmittelbar aufgelagerten Wasserschicht zustande, wodurch die Membran sekundär in ihrer Struktur und Funktion beeinflußt wird (vgl. hierzu auch "iceberg-effect" von S.L. M i l l e r [32] sowie W a s e r [33]).

1962 C l e m e n t s und W i l s o n [34] stellen in thermodynamischen Betrachtungen Beziehungen zwischen der narkotischen Aktivität und der freien Energie der Adsorption an eine Lipidphase her.

Obwohl bis heute keine Entscheidung über die Richtigkeit einer dieser verschiedenen Hypothesen gefallen ist, darf doch als gesichert gelten, daß die M e m b r a n der Zelle Wirkort der Narkotika (und der Alkohole) ist, wobei sich der Angriff nicht unbedingt allein auf die ä u ß e r e Zellmembran beschränken muß (vgl. Kap. 4). Ob die Alkohole nun im Sinne der Meyer-Overton'schen Lipoidtheorie, etwa so wie es M u l l i n s oder C l e m e n t s und W i l s o n vorschwebt (s.o.), direkt in die Membran selbst eingelagert werden und damit gewissermaßen die Poren einer Gitterstruktur verstopfen, oder ob sie im Sinne von P a u l i n g und M i l l e r über Strukturänderungen in der umgebenden Wasserphase (s.o.) Einfluß auf die Membranfunktionen nehmen, wird sich mit Sicherheit erst dann klären lassen, wenn genauere Einzelheiten über den Aufbau der Membranen selbst bekannt werden. Möglicherweise sind auch Versuche an künstlichen Membran-Modellen, wie sie beispielsweise von B a n g h a m und Mitarb. [35] bei gleicher Fragestellung verwendet werden, dazu geeignet.

Im Gegensatz zu den Alkoholen sind die Veröffentlichungen über die pharmakodynamischen Eigenschaften der A l d e h y d e relativ spärlich. Aldehyde können natürlicherweise durch oxidative Desaminierung von Aminen, insbesondere im Gehirn, entstehen (R i c h t e r [36]). Die Toxizität der Aldehyde ist wesentlich höher als die der analogen Alkohole, aber auch hier nimmt die "funktionelle" Toxizität mit weiterem Anstieg der Kettenlänge ab (S k o g [37]). Werden Aldehyde gleichzeitig mit einem Aldehydoxidase-Inhibitor, z.B. Antabus^{R}, verabfolgt, so erhöht sich ihre Toxizität entscheidend (O w e - L a r s s o n und Mitarb. [38]). Der wichtigste pharmakologische Effekt der Aldehyde ist ihre Wirkung auf den Blutdruck (vgl. hierzu: W i n g a r d und Mitarb. [39]).
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit interessieren vor allem Angaben des Schrifttums über c y t o s t a t i s c h e Effekte

mittelkettiger Alkohole und Aldehyde. Tumorhemmende Eigenschaften rein aliphatischer Alkohole sind bisher nicht beschrieben worden, dagegen haben B r o s s m e r und Mitarb. [40] sowie P l a g e m a n n [41] Untersuchungen über die cytostatische Aktivität von Phenyl-äthylalkohol durchgeführt (s.Kap. 4).

In wesentlich stärkeren Maße wurden Aldehyde in dieser Einsicht untersucht. 1932 beschrieb S t r o n g [1] die Wachstumshemmung von Spontan-Mammacarcinomen der Maus unter dem Einfluß des im Wintergrünöl (von Gaultheria-Arten) enthaltenen Heptanal. In den darauffolgenden Veröffentlichungen konnte er seine Befunde weiter vertiefen (S t r o n g und Mitarb. [42 bis 45]), dagegen fanden B o y l a n d und M a w s o n [46] [47], die neben Heptanal auch eine ganze Reihe weiterer Aldehyde (darunter: Valeraldehyd, Octanal, Citral, Zimtaldehyd etc.) in ihre Experimente mit einbezogen, k e i n e cytostatischen Effekte an den von ihnen untersuchten Tumoren (z.B. Crocker Sarkom 180 der Maus); lediglich einige der an Spontantumoren getesteten Aldehyde erwiesen sich als schwach wirksam. In völligem Widerspruch zu Strong's Befunden steht auch eine Veröffentlichung von G a r a i [48], welcher bei Testmäusen mit Spontan-Mammacarcinomen eine Therapie mit Heptanal als Bisulfitverbindung (wie S t r o n g [45]) durchführte und dabei sehr ausgeprägte destruktive Effekte des Aldehydes auf Leber und Niere der Tiere beobachtete. Den gleichzeitigen mäßigen Rückgang des Tumorwachstums interpretierte er daher als Folge des allgemein verschlechterten Gesamtzustandes des Organismus.

Als Wirkungsmechanismus für die Aldehydeffekte vermuten B o y l a n d und M a w s o n [46] eine Peroxidbildung, die nach S o l o m i d e s und R o n s i n [49] in Nucleoproteinen zur Oxidation von SH-Gruppen zu -S-S-Brücken führen soll. Für das Zustandekommen der meist beobachteten Blutdrucksenkung wird auch eine Schiff-Basenbildung mit Arterenol diskutiert (R o m a n o und Mitarb. [50]).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Synthesen

Ziel der Synthesen war es Alkohole und Aldehyde darzustellen, deren Abbau im Organismus erschwert ist, um dadurch länger anhaltende cytostatische Effekte zu erzielen als beispielsweise mit 1-Octanol. Zur Erschwerung der verschiedenen oxidativen Enzymreaktionen am Hydroxylende (Alkohol-Dehydrogenase, Aldehyd-Oxidase, α- und ß-Oxidation der Carbonsäuren, vgl. Kap. 2.1.) wurde daher die Reihe der in 2- und 3-Stellung mit dem voluminösen Propyl- bzw. Isopropyl-Rest verzweigten Octanole und Octanale dargestellt. Mit einer Gruppe 3-isopropylverzweigter Alkohole sollte der Einfluß unterschiedlicher Hauptkettenlängen auf die cytostatische Wirksamkeit untersucht werden.

Die verschiedenen Derivate von Octanal, Nonanal und Zimtaldehyd wurden dargestellt um zu prüfen, ob sich durch diese Maskierung die cytostatischen Effekte der Aldehydfunktion beeinträchtigen oder verbessern lassen.

Um die gerade bei mittleren Kettenlängen häufiger auftretende biologische ω-Oxidation auszuschalten, wurde weiterhin die homologe Reihe der ω-phenylsubstituierten araliphatischen Alkohole synthetisiert: und zwar zunächst ohne Verzweigungen, um die erforderliche cytostatisch aktivste Alkylkettenlänge zu ermitteln. Das Wirkungsoptimum lag bei diesen Verbindungen etwa zwischen 4-Phenyl-butanol-(1) und dem nächsthöheren Homologen (vgl. Kap. 3.4.), daher wurde in der Folge eine Gruppe von in 2-Stellung unterschiedlich substituierten 4-Phenyl-butan-1-olen dargestellt, d.h. Alkohole, deren biologischer Abbau sowohl vom ω - als auch vom Hydroxylende her außerordentlich erschwert sein müßte.

3.1.1. Alkohole

Von der großen Zahl der präparativen Möglichkeiten zur Darstellung primärer aliphatischer Alkohole sind die verschiedenen Ver-

fahren zur Reduktion von Carbonylverbindungen (z.B. mit komplexen Hydriden, nach Meerwein-Ponndorf-Verley oder katalytisch), sowie die Reaktion von Grignard-Reagenzien mit Carbonylverbindungen oder Äthylenoxid die bedeutendsten, wobei man mit der letzteren Methode meist rascher ans Ziel kommt. Beide Verfahren wurden im Laufe der vorliegenden Untersuchungen verwendet: Herstellung entsprechend verzweigter Carbonsäure-chloride, die mit $LiAlH_4$ reduziert wurden, bzw. die Umsetzung von Grignard-Verbindungen mit Äthylenoxid. Es zeigte sich jedoch, daß die letztere Reaktion, insbesondere bei sekundären Metallhalogeniden, in unübersichtlicher Weise zu einer Fülle von Nebenprodukten führt, deren destillative Abtrennung von den gewünschten Alkoholen erhebliche Schwierigkeiten bereitet. Trotzdem ließ sich, allerdings in geringer Ausbeute, 3-n-Propyl-octanol-(1) so darstellen, nicht dagegen die entsprechende Isopropyl-Verbindung. Das Verfahren der Äthylenoxidverlängerung von C-Ketten (nach P r o u t und C a s o n [51]) wurde daher nur zur Darstellung einiger unverzweigter ω-Phenyl-Alkohole eingesetzt; die längerkettigen Homologen der gleichen Reihe wurden nach der Methode von C r o m b i e und H a r p e r [52] erhalten, die durch Ringspaltung von 3-Chlor-2-alkyl-tetrahydropyran eine Kettenverlängerung um 5 CH_2-Gruppen erzielten.

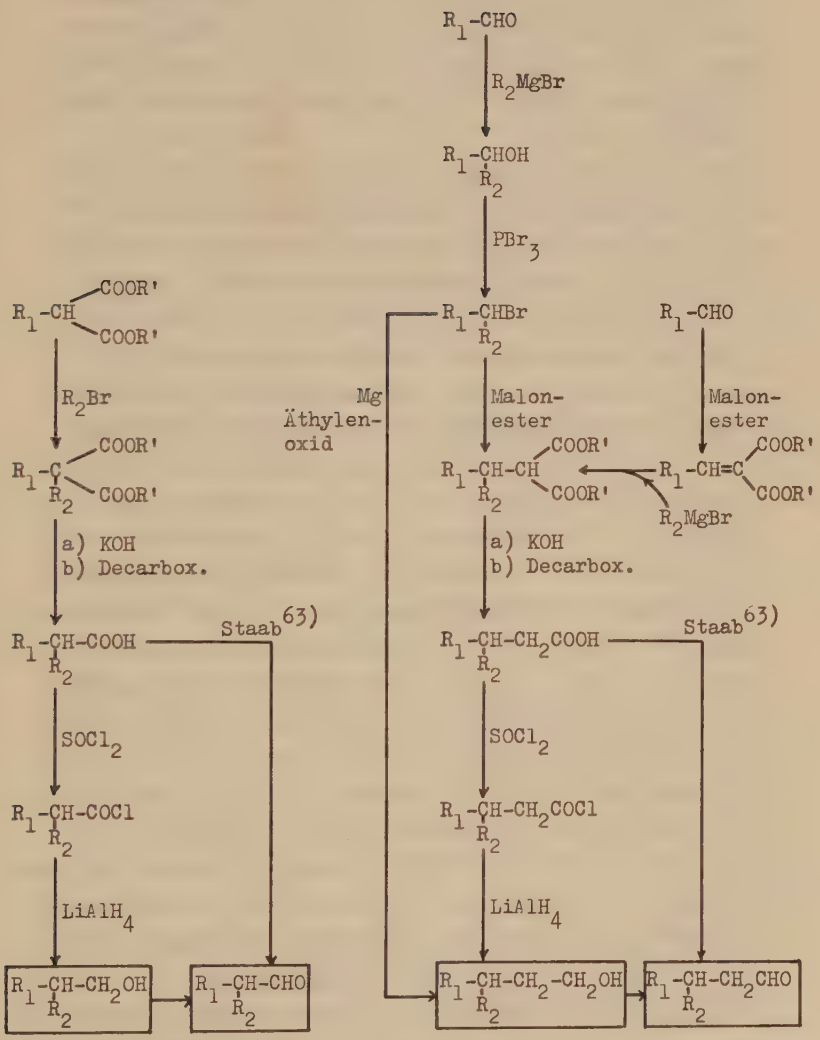
Die größte Anzahl der hier beschriebenen Alkohole wurde durch Reduktion von Carbonsäurechloriden mit Lithiumaluminiumhydrid gewonnen. Hierzu ist es zunächst erforderlich, die entsprechend verzweigten Carbonsäuren darzustellen, eine Aufgabe, für die wiederum eine ganze Skala von Möglichkeiten zur Verfügung steht. In den vorliegenden Untersuchungen wurde meist der Malonestersynthese der Vorzug gegeben (vgl. M e a k i n und Mitarb. [53]): so läßt sich die 2-n-Propyl-Verzweigung

relativ leicht durch 2-fache C-Alkylierung von Malonester, anschließende Verseifung und Decarboxylierung einführen. Die zur Darstelllung 2-isopropyl-verzweigter Carbonsäuren erforderliche Alkylierung von Isopropyl-malonester läßt sich nur in dem von W a l l i n g f o r d und Mitarb. [54] vorgeschlagenen Reaktionsmedium, dem Diäthylcarbonat, mit guten Ausbeuten erreichen. Diese Methode erlaubt einerseits, die Bildung des Na-Malonester-Derivats quantitativ zu gestalten, und andererseits, die unerwünschte Alkoholyse der Malonester zu unterbinden. Auch Benzol als Reaktionsmedium erweist sich auf dieser Stufe - allerdings mit schlechteren Ausbeuten - als geeignet.
Die Einführung eines Substituenten in 3-Stellung durch C-Alkylierung von Malonester mit einem sekundären Alkylhalogenid ist nur zur Darstellung von Methyl-, Äthyl- oder n-Propyl-verzweigten Carbonsäuren möglich: 2-Methyl-octylbromid-(3) erwies sich als unfähig, den Malonester in ausreichender Ausbeute zu alkylieren. Der gewünschte (1-Isopropylhexyl)-malonester ließ sich jedoch gut durch Alkylierung des durch Knoevenagel-Kondensation erhaltenen Isobutylidenmalonesters mit Pentyl-magnesiumbromid darstellen: ein für Substitution in 3-Stellung allgemein anwendbares Verfahren.

Zur Darstellung der 4-phenyl-substituierten, verzweigten Butanole wurden - mit geringfügigen Abweichungen - im Prinzip die gleichen Methoden verwendet. Einen summarischen Überblick über die eingeschlagenen Synthesewege gibt Abb. 1.
Folgende Alkohole sind bisher nicht in der Literatur beschrieben worden: 3-Isopropyl-pentanol-(1), 3-Isopropyl-hexanol-(1), 3-Isopropyl-octanol-(1), 3-n-Propyl-octanol-(1), 2-Isopropyl-octanol-(1), 2-n-Propyl-octanol-(1), 2-Äthyl-4-phenyl-butanol-(1), 2-n-Propyl-4-phenyl-butanol-(1), 2-Isopropyl-4-phenyl-butanol-(1), 3-Isopropyl-4-phenyl-butanol-(1).

Abb. 1

Synthesewege



3.1.2. Aldehyde

Üblicherweise können Aldehyde durch Dehydrierung primärer Alkohole mit meist guten Ausbeuten erhalten werden. Da die hierzu erforderlichen Alkohole schon in ausreichenden Mengen vorlagen, wurde zunächst versucht, die Aldehyde nach diesem Verfahren zu gewinnen.

Aus der Fülle der Möglichkeiten [55] wurden mehrere Methoden auf ihre Eignung geprüft, verzweigte Aldehyde mittlerer Kettenlänge durch Dehydrierung der entsprechenden Alkohole darzustellen. Als völlig unbrauchbar erwies sich dabei die von O p p e n a u e r und O b e r r a u c h [56) 57)] beschriebene Alkohol-Oxidation mittels tert.-Butylchromat: im Wasserdampfdestillat des Reaktionsgemisches ließen sich nur Spuren des gewünschten Aldehydes gaschromatographisch nachweisen. Auch das Oxidoreduktionsverfahren von Meerwein-Ponndorf-Verley und Oppenauer (vgl. zusammenfass. Darst. von B e r s i n [58)]) in einer Variante von L a u c h e n a u e r und S c h i n z [59)] brachte keine befriedigenden Ergebnisse: die Siedepunktsdifferenz zwischen den in etwa 2o - 25 %iger Ausbeute entstehenden C_{11}-Aldehyden und den als Dehydrierungsmitteln verwendeten Aldehyden (Zimtaldehyd oder Anisaldehyd) bzw. deren Alkoholen war zu gering, um Fraktionen ausreichender Reinheit durch Destillation zu erzielen.

Gute Ergebnisse brachte hingegen die katalytische Dehydrierung der Alkohole in der Dampfphase am Silberkontakt (vgl. Kap. 5.1.4.1.), ein allerdings etwas aufwendiges Verfahren, welches verlustreich wird, wenn nicht optimale Reaktionsbedingungen erreicht werden können oder wenn die zur Verfügung stehende Alkoholmenge im Verhältnis zur Apparatur zu klein ist.

Abweichend von den Verfahren der Alkohol-Dehydrierung wurde versucht, die gewünschten Aldehyde aus den zugehörigen Carbonsäuren bzw. deren Derivaten durch R e d u k t i o n zu erhalten. Von den verschiedenen Carbonsäureamid-Derivaten, die

sich mit $LiAlH_4$ reduzieren lassen, den N-Methyl-aniliden (Weygand und Mitarb. [60]), N-Acylcarbazolen (Wittig und Hornberger [61]), Dimethyl-pyrazoliden (Ried und Königstein [62]) und den Carbonsäure-imidazoliden, wurden letztere ausgewählt, da sie sich in einem von Staab und Mitarb. [63] beschriebenen "Eintopfverfahren" besonders leicht mit N.N'-Carbonyl-diimidazol darstellen und sofort anschließend, ohne Zwischenreinigung, reduzieren lassen. Die nach dieser Methode gewonnenen Aldehyde waren wesentlich reiner als die durch katalytische Alkohol-Dehydrierung dargestellten, auch die Ausbeuten lagen, insbesondere bei ß-Verzweigung, wesentlich höher. (vgl. Tabelle 9).

Zur Darstellung der ω-Phenyl-aldehyde sei insbesondere auf die Arbeiten von von Braun [64] hingewiesen, welcher Nitroverbindungen des Typs $C_6H_5(CH_2)_nNO_2$ mit $SnCl_2$ und HCl zu den Oximen reduzierte und aus diesen durch saure Hydrolyse die Aldehyde herstellte. Die in den vorliegenden Untersuchungen beschriebenen ω-Phenyl-aldehyde wurden allerdings durch katalytische Dehydrierung der Alkohole oder nach dem Staab'schen Verfahren erhalten.

Im Gegensatz zu den ihnen entsprechenden Alkoholen besitzen die Aldehyde (bisher nicht in der Literatur beschrieben: 3-Isopropyl-octanal, 3-n-Propyl-octanal, 2-Isopropyl-octanal, 2-n-Propyl-octanal, 3-Isopropyl-4-phenyl-butanal) einen intensiven, an die natürlich vorkommenden Terpene erinnernden Geruch. Sie lassen sich gaschromatographisch gut von den analogen Alkoholen trennen: auf Apiezonfett als flüssiger (stationärer) Phase besitzen sie deutlich kürzere Retentionszeiten. Zur Charakterisierung wurden IR-Spektren herangezogen und 2,4-Dinitro-phenylhydrazone hergestellt.

3.2. Umsatzrate der Verbindungen mit Leberalkoholdehydrogenase

3.2.1. Alkohole

Der erste Schritt im Stoffwechsel primärer Alkohole ist ihre Oxidation zu Aldehyden unter katalytischem Einfluß der Alkoholdehydrogenase [12) 19)] (Alkohol:NAD oxidoreduktase; E.C. 1.1.1.1.)

$$RCH_2OH + NAD^+ \rightleftharpoons^{ADH} RCHO + NADH + H^+$$

Die Geschwindigkeit dieser Reaktion entscheidet also u.a. darüber, wie schnell ein therapeutisch verabfolgter Alkohol in die Aldehydform überführt wird und somit wirksam oder unwirksam wird, je nachdem ob Aldehyd oder Alkohol die Wirkform darstellen. Auch wenn sich Alkohol und Aldehyd lediglich im Ausmaß, aber nicht in der Art ihrer Wirkung unterscheiden, kann die Umsatzgeschwindigkeit mit ADH für Eintritt, Dauer und Größe der Effekte entscheidend sein.

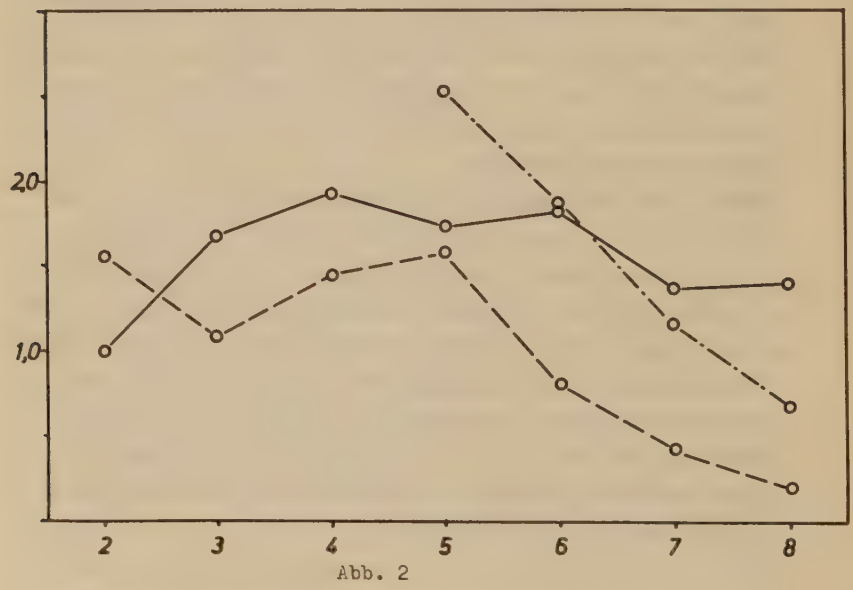


Abb. 2

Umsatzraten verschiedener Alkohole mit Leber-ADH, bezogen auf die Umsatzrate des Äthanols = 1,oo (Methodik s. Kap. 5.2.1.) Abszisse: C-Zahl der Hauptkette, Ordinate: Umsatz pro 3 Min. bezogen auf Äthanol. (o——o) unsubstituierte Alkohole; (o– – –o) ω-Phenyl-alkohole; (o—·—o) 3-Isopropyl-verzweigte Alkohole.

Um einen Überblick über die Unterschiede der Reaktionsfähigkeit der untersuchten Alkohole mit ADH zu bekommen, wurde der Bruttoumsatz mit Pferdeleber-ADH (Boehringer) bei pH 9,5o in einem Zeitraum von 3 Min. gemessen und auf denjenigen von Äthylalkohol bezogen. Alle Messungen wurden unter absolut gleichen Bedingungen durchgeführt, Tabelle 1 und die Abb. 2 bis 4 veranschaulichen die Ergebnisse.

In Abb. 2 sind von verschieden substituierten Alkoholen der Kettenlänge C_2 bis C_8 die Umsatzraten mit ADH dargestellt. Zum Vergleich wurden auch die Meßwerte der unsubstituierten Alkohole bestimmt, welche sehr gute Übereinstimmung mit den von W i n e r [65] und T s a i [66] ermittelten Anfangsgeschwindigkeiten bzw. kinetischen Konstanten zeigen. Die Zunahme der Reaktivität bis etwa zum Butanol/Pentanol ist mehrfach in der Literatur beschrieben und wird der Fähigkeit des Kohlenwasserstoffrestes zugeordnet, hydrophobe Bindungen [66] mit einer im aktiven Zentrum der Leber-ADH vermuteten "hydrophoben Region" [67] [68] einzugehen. Die gleiche hydrophobe Bindung führt bei steigenden Konzentrationen [69], insbesondere bei weiterer Verlängerung des lipophilen Restes des Alkohols, zu einer Substrathemmung [7o] [71] des Enzyms, sodaß die höheren Homologen der Alkoholreihe (C_6 bis C_n) immer langsamer von ADH umgesetzt werden.

Wie weiterhin aus Abb. 2 ersichtlich, werden ω-Phenyl-substituierte Alkohole - vermutlich infolge stärker ausgeprägter Substrathemmung - langsamer umgesetzt als die unsubstituierten Verbindungen; davon ausgenommen ist lediglich der Phenyl-äthylalkohol, der 1,5 mal schneller als Äthanol oxidiert wird (vgl. T s a i [66]). Interessant ist auch das Verhalten der in 3-Stellung isopropyl-verzweigten Alkohole: 3-Isopropyl-pentanol-(1), also ein C_8-Alkohol, wird 1,4 mal schneller als der entsprechende unverzweigte Pentanol, 1,9 mal schneller als der isomere n-Octanol und 2,5 mal so schnell (!) wie Äthanol von ADH umgesetzt. Offenbar führt in diesem Falle die besonders günstige sterische Anordnung des lipophilen Molekülteils zur Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit durch raschere Substrat-

bindung in der hydrophoben Region des aktiven Zentrums, während bei den höheren Homologen der gleichen Reihe in zunehmendem Maße der Effekt der Substrathemmung durch Vergrößerung des lipophilen Anteils des Alkohols zum Tragen kommt, sodaß schließlich 3-Isopropyl-octanol-(1) wesentlich langsamer oxidiert wird als der unverzweigte n-Octanol.

Tabelle 1

Umsatzraten einiger Alkohole mit Pferdeleber-ADH, bezogen auf die Umsatzrate des Äthanols = 1,oo (Methodik s.Kap. 5.2.1.)

Alkohol	Umsatz/3 Min.	Alkohol	Umsatz/3 Min.
Äthanol	1,oo	2-Phenyl-äthanol-(1)	1,56
Propanol-(1)	1,69	3-Phenyl-propanol-(1)	1,o8
Butanol-(1)	1,94	4-Phenyl-butanol-(1)	1,46
Pentanol-(1)	1,74	5-Phenyl-pentanol-(1)	1,59
Hexanol-(1)	1,82	6-Phenyl-hexanol-(1)	o,82
Heptanol-(1)	1,36	7-Phenyl-heptanol-(1)	o,44
Octanol-(1)	1,4o	8-Phenyl-octanol-(1)	o,2o
3-Isopropyl-pentanol-(1)	2,52	2-Methyl-4-phenyl-butanol-(1)	1,46
3-Isopropyl-hexanol-(1)	1,84	2-Äthyl-4-phenyl-butanol-(1)	1,34
3-Isopropyl-heptanol-(1)	1,16	2-Propyl-4-phenyl-butanol-(1)	o,32
3-Isopropyl-octanol-(1)	o,67	2-Isopropyl-4-phenyl-butanol-(1)	o,42
3-Methyl-octanol(1)+	2,11	2-Methyl-octanol-(1)+	1,65
3-Äthyl-octanol-(1)+	1,36	2-Äthyl-octanol-(1)+	1,1o
3-Propyl-octanol-(1)	o,53	2-Propyl-octanol-(1)	o,35
3-Isopropyl-octanol-(1)	o,67	2-Isopropyl-octanol-(1)	o,54

+ Ich danke Frau H. Meier-Gerwert und Herrn Dr. D. Zinser für die freundliche Überlassung der Äthyl- bzw. Methyl-octanole zu diesen Messungen.

Abb. 3 vergleicht die Umsatzraten verschieden substituierter 1-Octanole: lediglich äthyl-, isopropyl- und propyl-verzweigte Alkohole werden langsamer als unsubstituierter Octanol dehydriert,

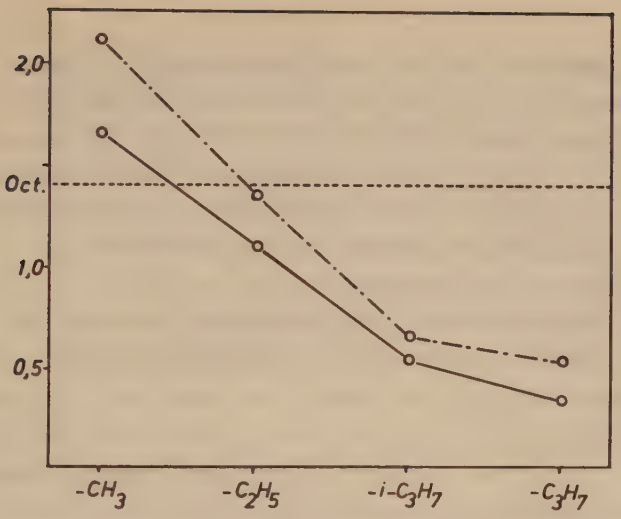


Abb. 3

Umsatzraten verschieden substituierter Octanole mit Leber-ADH, bezogen auf die Umsatzrate des Äthanols = 1,oo (Methodik s. Kap. 5.2.1.). Abszisse: Substituent, Ordinate: Umsatzrate. (o——o) Substituent in 2-Stellung, (o—·—o) Substituent in 3-Stellung, (------) Umsatzrate des n-Octanols

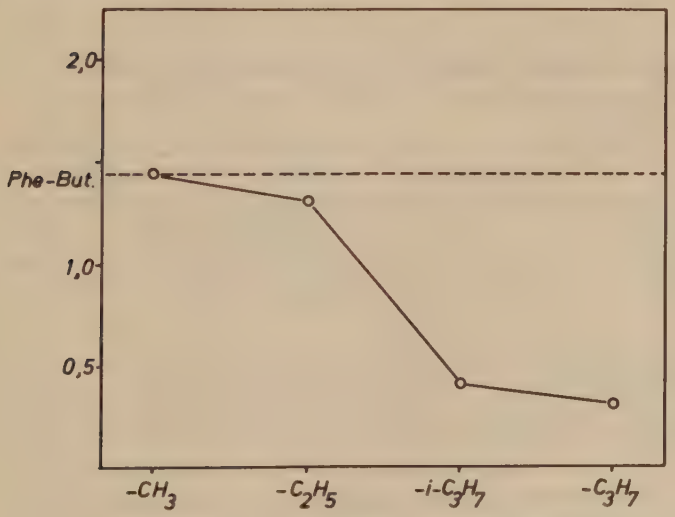


Abb. 4

Umsatzraten verschieden substituierter 4-Phenyl-butanole mit Leber-ADH, bezogen auf die Umsatzrate des Äthanols = 1,oo (Methodik s.Kap. 5.2.1.), Abszisse: Substituent, Ordinate: Umsatzrate. (-----) Umsatzrate des unsubstituierten 4-Phenyl-butanols.

Methylverzweigung führt zu einer Steigerung der Umsatzgeschwindigkeit. Wie erwartet behindert die längste lineare Seitenkette n-Propyl- und nicht Isopropyl-, die ADH-Reaktion am stärksten, auch bestätigt sich die Vermutung, daß ∝-substituierte Alkohole infolge größerer sterischer Hinderung langsamer reagieren als die entsprechenden ß-substituierten Verbindungen.
Verschieden substituierte 4-Phenyl-butanole zeigen ein analoges Verhalten gegenüber Alkoholdehydrogenase: Abb. 4.

3.2.2. Aldehyde

Auch die Reaktivität einiger Aldehyde gegenüber Pferdeleber-ADH in der umgekehrten Reaktion ("Hinreaktion" der alkoholischen Gärung) wurde in entsprechender Weise bestimmt. Bei p_H 6,92 wurde der Bruttoumsatz in der ersten Minute ermittelt und mit demjenigen einer äquimolaren Acetaldehyd-Lösung verglichen:

Tabelle 2

Umsatzraten einiger Aldehyde mit Pferdeleber-ADH, bezogen auf die Umsatzrate des Acetaldehyds = 1,oo (Methodik s. Kap. 5.2.2.)

Aldehyd	Umsatz/Min.	Aldehyd	Umsatz/Min.
Acetaldehyd	1,oo	Phenyl-acetaldehyd	1,52
Propanal	2,79	Phenyl-propanal	2,8o
Butanal	3,18	Phenyl-butanal	2,99
Octanal	2,91		
2-n-Propyl-octanal	o,o6	3-n-Propyl-octanal	o,55
2-Isopropyl-octanal	o,o3	3-Isopropyl-octanal	o,5o

Die Werte in Tabelle 2 bedeuten nicht - dies soll hier betont werden - Anfangsgeschwindigkeiten, sondern Durchschnittsgeschwindigkeiten in der ersten Minute. Es handelt sich also um Werte, die lediglich eine grobe Abschätzung der relativen Reaktivitäten mit Leber-ADH zulassen.

Wie man sieht, werden auch die längerkettigen Aldehyde von ADH rascher umgesetzt als das "normale" biologische Substrat: Acetaldehyd (vgl. auch W i n e r [65]). Verzweigung des Octanals in 2- und 3-Stellung führt zu stark herabgesetzten Umsatzraten und auch in diesem Falle, - wie bei den analogen Alkoholen - unterscheiden sich α- und ß-Verzweigung deutlich in ihrer Reaktivität. Dieser Befund spricht zugleich dafür, daß die Abnahme der Umsatzraten bei verzweigten Alkoholen und Aldehyden nicht a u s s c h l i e ß l i c h auf die rein numerische Vergrößerung des lipophilen Anteils zurückgeführt werden darf, sondern daß auch der Ort der Substitution eine Rolle spielt.

3.3. Einfluß der Verbindungen auf das Ehrlich-Mäuse-Ascites-Carcinom (EMAC) in vitro

3.3.1. Wirkung auf die DNS-, RNS- und Protein-Biosynthese

Über die Angriffspunkte cytostatisch wirksamer Verbindungen im Zellstoffwechsel können Einbauversuche mit ^{14}C-markierten Metaboliten an Ascites-Tumorzellen in vitro erste Hinweise geben. Dieses Verfahren (W e i t z e l und Mitarb. [72]) beruht auf dem Prinzip, die Stoffwechselaktivität von Asciteszellen hinsichtlich ihrer DNS-, RNS- und Proteinbiosynthese in Gegenwart einer cytostatisch wirksamen Substanz zeitlich zu verfolgen und mit derjenigen einer unbehandelten Kontrolle zu vergleichen. Hierzu werden in Abständen von je 3o Minuten die Einbauraten dreier radioaktiv markierter Parameter (^{14}C-Thymidin, ^{14}C-Uridin und ^{14}C-Leucin) in die ihnen jeweils entsprechenden Makromoleküle der Zelle (DNS, RNS und Protein) bestimmt.
Abb. 5 zeigt eine Gegenüberstellung der Versuchsergebnisse einer Gruppe von Alkohol/Aldehyd-Paaren: alle Propyl- und

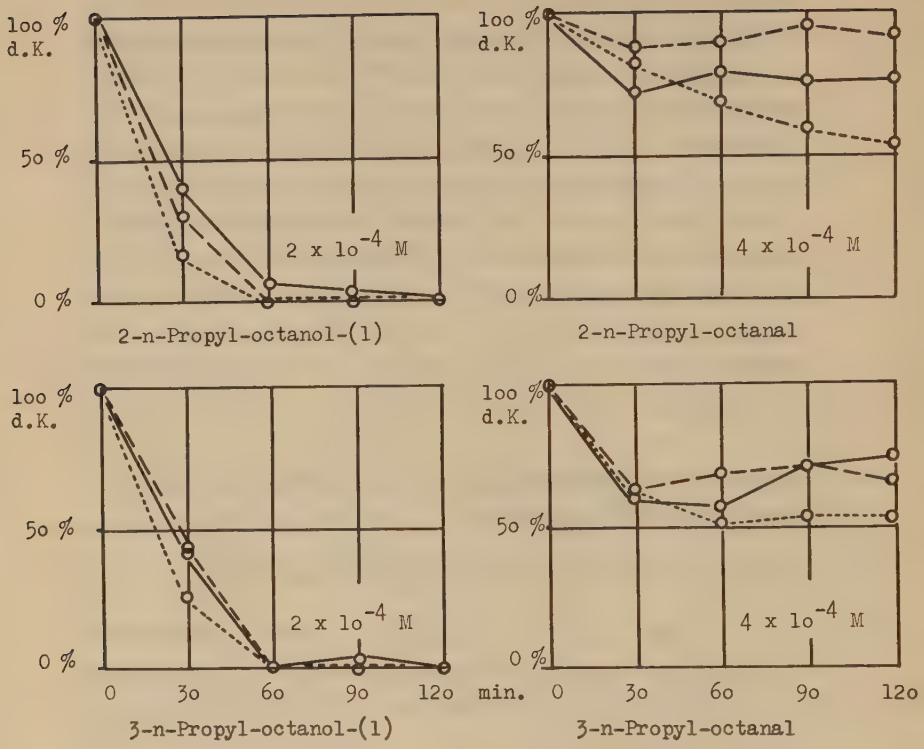


Abb. 5

Hemmung der Einbauraten von ^{14}C-Thymidin (o———o), ^{14}C-Uridin (o— — —o) und ^{14}C-Leucin (o·····o) in Ascites-Tumorzellen nach Einwirkung von verschiedenen Alkoholen und Aldehyden.

Isopropyl- (hier nicht dargestellt!) -verzweigten Octanole senken schon nach 6o Minuten, bei einer Konzentration von 2 x lo^{-4} M den Einbau aller drei Parameter unspezifisch auf 0 % der Kontrolle. Im Gegensatz dazu zeigen die analogen Aldehyde bei doppelt so hoher Konzentration (4 x lo^{-4} M) wesentlich geringere Effekte; in keinem der untersuchten Fälle konnten jedoch strukturbedingte Unterschiede festgestellt werden: 2- und 3-substituierte Propyl- bzw. Isopropyl-octanole sind hinsichtlich ihrer Einbaukurven ebensowenig zu unterscheiden wie die ihnen entsprechenden Aldehyde.

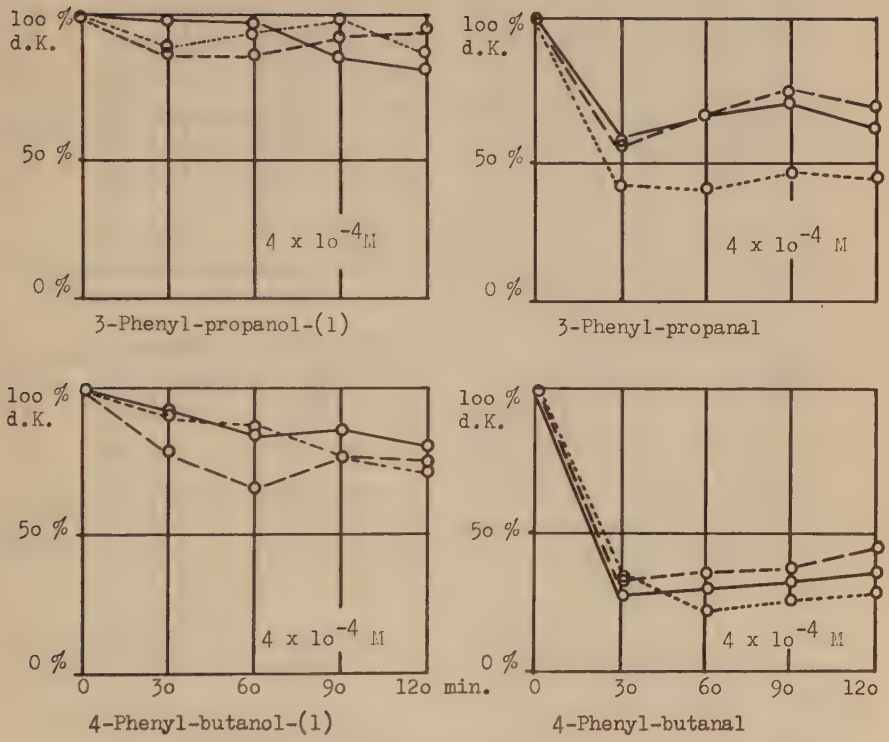
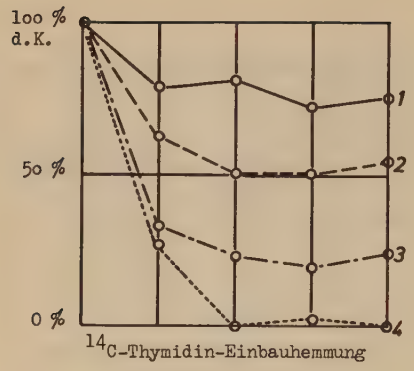
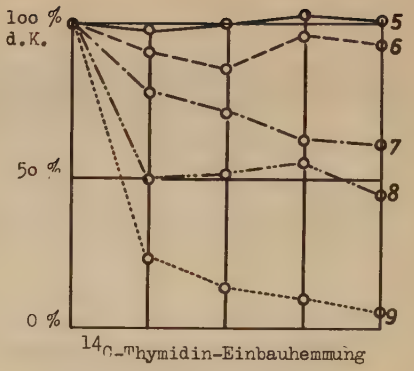


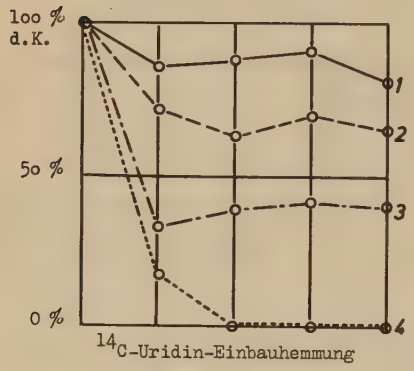
Abb. 6

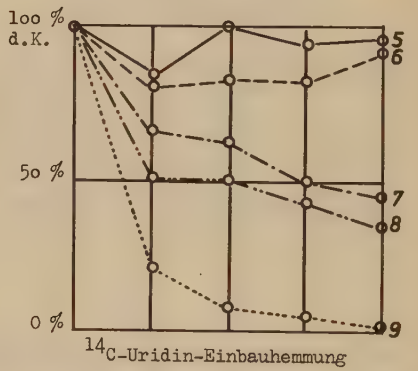
Hemmung der Einbauraten von ^{14}C-Thymidin (o——o), ^{14}C-Uridin (o– – –o) und ^{14}C-Leucin (o·····o) in Ascites-Tumorzellen nach Einwirkung von verschiedenen Alkoholen und Aldehyden.

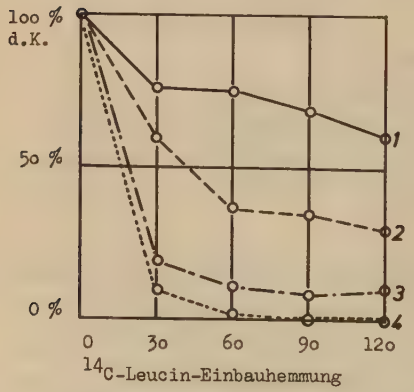
Anders verhält es sich mit den in Abb. 6 dargestellten ω-Phenyl-alkoholen und -aldehyden: hier scheinen die Aldehyde die wirksamere Form darzustellen, außerdem ist eine Zunahme der Wirksamkeit bei Anstieg der Kettenlänge deutlich sichtbar. Bei allen untersuchten Aldehyden wurde der ^{14}C-Leucin-Einbau am stärksten gehemmt, möglicherweise besitzen also Aldehyde einen spezfischen Angriffspunkt in der Proteinbiosynthese.











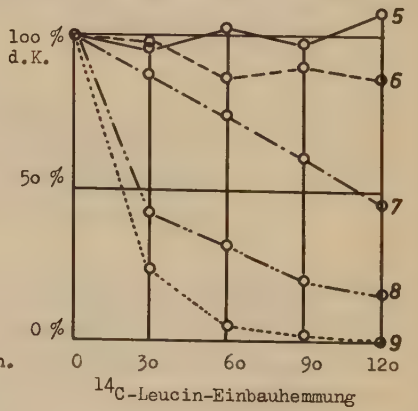
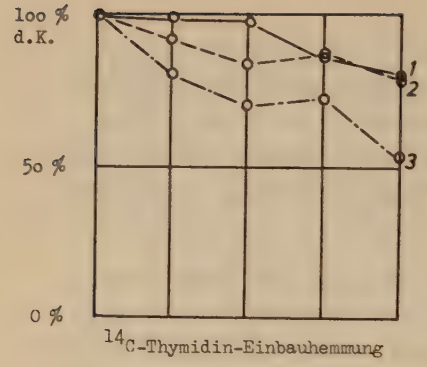


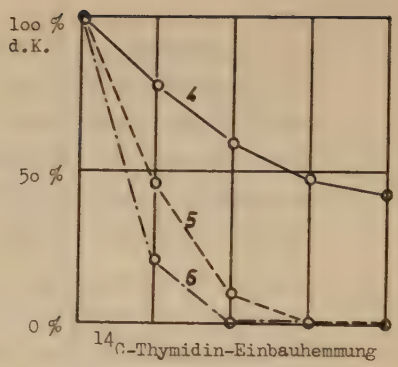
Abb. 7
Einbauraten nach Einwirkung Isopropylverzweigter aliphat. Alkohole:
1 = 3-Isopropyl-pentanol-(1)
2 = 3-Isopropyl-hexanol-(1)
3 = 3-Isopropyl-heptanol-(1)
4 = 3-Isopropyl-octanol-(1)
je 2 x 10^{-4} M

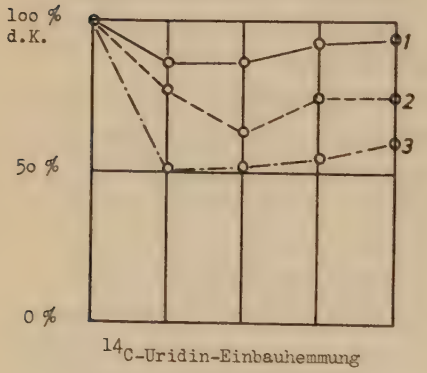
Abb. 8
Einbauraten nach Einwirkung verschiedener 4-Phenyl-butanole:
5 = 4-Phenyl-butanol-(1)
6 = 2-Methyl-4-phe.-butanol-(1)
7 = 2-Äthyl-4-phe.-butanol-(1)
8 = 2-Isopropyl-4-phe.-butanol
9 = 2-Propyl-4-phe.-butanol-(1)
je 2 x 10^{-4} M

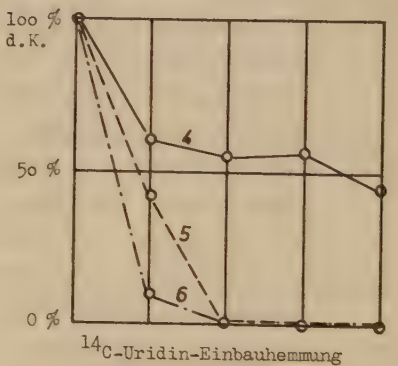
Abb. 7 veranschaulicht die Zunahme der Hemmeffekte innerhalb einer Gruppe gleichartig verzweigter Alkohole, die sich jedoch in der Länge ihrer Hauptkette unterscheiden: 3-Isopropyl-octanol ist die wirksamste, 3-Isopropyl-pentanol die am schwächsten wirkende Verbindung; die Zunahme der cytostatischen Aktivität innerhalb der Reihe ist fast linear.

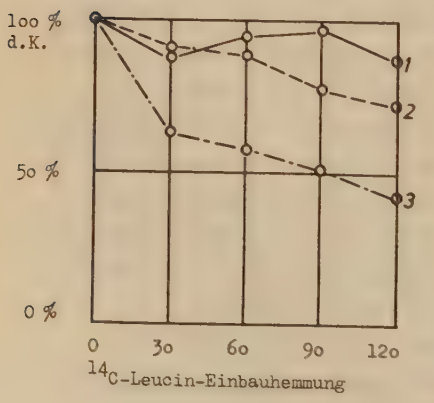
Ein ganz ähnliches Bild bietet die Reihe der ω-Phenyl-substituierten Alkohole (Abb. 9): die längerkettigen Alkohole (von Phenyl-hexanol bis -octanol) mußten dabei schon niedriger dosiert werden als die übrigen Alkohole (Phenyl-propanol bis -pentanol), da sich nur so ihre parallel zur Kettenlänge steigende Wirksamkeit differenzieren ließ.
In dem in Abb. 8 dargestellten Einbauversuch wurde schließlich der Einfluß verschiedener Verzweigungen in 2-Stellung des 4-Phenyl-butanol-(1) untersucht. Unter der Annahme, daß der Angriff dieser Alkohole am Wirkort, - gleich welcher Art er auch sein möge - mit dem hydrophilen Ende des Moleküls, also mit der Hydroxylgruppe erfolge, sollte man eigentlich bei Zunahme der sterischen Hinderung durch wachsende Verzweigungen in α-Stellung eine A b n a h m e der biologischen Aktivität erwarten. Es ist jedoch das Entgegengesetzte der Fall: eine räumliche Vergrößerung der Verzweigung wirkt sich in gleicher Richtung aus wie eine Verlängerung der Hauptkette, nämlich in einer S t e i g e r u n g der cytostatischen Aktivität. Diese ist also offenbar ganz allgemein auf eine Vergrößerung des lipophilen Molekülteils zurückzuführen. Ob hier ein ursächlicher Zusammenhang mit der verminderten Geschwindigkeit des Abbaues durch ADH (Kap. 3.2.) besteht ist sehr fraglich (vgl. auch Kap. 3.4.), zumindest müßte zuerst eine ADH-Aktivität in Ascites-Tumorzellen nachgewiesen werden.
In allen hier dargestellten Versuchen konnte keine für Alkohole oder Aldehyde charakteristische, verstärkte Senkung











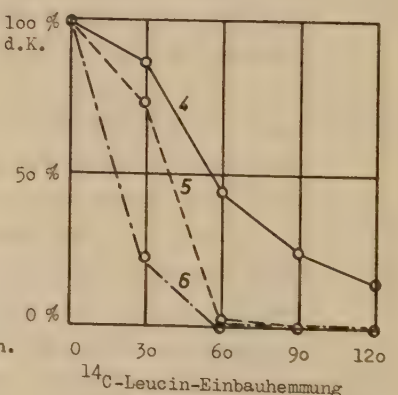


Abb. 9

Hemmung des Einbaus ^{14}C-markierter Metaboliten in Ascites-Tumorzellen nach Einwirkungen von ω-Phenylalkoholen. 1 = Phenyl-propanol, 2 = Phenyl-butanol, 3 = Phenyl-pentanol, 4 = Phenyl-hexanol, 5 = Phenyl-heptanol, 6 = Phenyl-octanol.
Konzentrationen: 1 - 3: 4 x 10^{-4}M; 4 - 6: 2 x 10^{-4}M.

der Einbauraten e i n z e l n e r Parameter beobachtet werden - wenn man von der etwas ausgeprägteren ^{14}C-Leucin-Einbauhemmung bei Aldehydgabe absieht. - Es muß daher angenommen werden, daß die untersuchten Substanzen k e i n e n spezifischen Angriffspunkt in einem der drei fundamentalen Stoffwechselwege besitzen.

3.3.2. Beeinflussung der Membranpermeabilität

Die im Einbauversuch beobachtete rasche und unspezifische Senkung aller drei Parameter, insbesondere durch die auch im Tierversuch wirksameren Alkohole (s. Kap. 3.4.), legt die Vermutung nahe, daß die bei Alkoholen postulierte Beeinflussung der Membranpermeabilität (s. Kap. 2.2.) auch bei der in der Membran vorgeschädigten Tumorzelle, den ausschlaggebenden Faktor für die Effekte darstellt. Mit einigen ausgewählten Substanzen wurde daher nachgeprüft, ob Transportfunktionen der äußeren Ascites-Tumor-Zellmembran beeinträchtigt werden.

Nach einer von W e i t z e l und Mitarb. [73] beschriebenen Methode bestimmt man dazu die ^{14}C-markierten Nucleoside im säurelöslichen Überstand der Zelle, d.h. die Menge der Nucleoside, die zwar unter dem Einfluß der zu prüfenden Substanz die äußere Membran passieren konnte, aber noch nicht in DNS bzw. RNS oder andere Zellbestandteile eingebaut wurde. Aus dem Vergleich mit einer unbehandelten Kontrolle und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Einbauversuche kann man auf diese Weise gewisse Informationen über Änderungen der Membranpermeabilität gewinnen.

Tabelle 3 zeigt zunächst, daß die Nucleosidpermeation in die Zelle bei zunehmender Kohlenstoffzahl der Verzweigung in steigendem Maße gehemmt wird. Weiterhin erweist sich wiederum - in völliger Parallele zum Einbauversuch -, daß der substituierte Octanol stärker wirkt als der analoge Aldehyd, während sich 4-Phenyl-butanol- und -butanal kaum unterscheiden.

Tabelle 3

Nucleosidpermeation durch die Zellmembran

Substanz	Konzentration (M/l)	Zeit (Min.)	% ^{14}C Nucleoside^{+} im säurelösl. Überstand				
			d-Cyt.	d-Ad.	Thym.	Ad.	Urid.
2-Methyl-octanol-(1)$^{++}$	5×10^{-4}	120	76	39	-	37	44
4-Äthyl-octanol-(1)$^{++}$	5×10^{-4}	120	14	12	-	19	6
2-Propyl-octanol-(1)	5×10^{-4}	120	11	8	-	7	3
	4×10^{-4}	120	-	-	20	-	0
	2×10^{-4}	90	-	-	68	-	52
2-Propyl-octanal	4×10^{-4}	90	-	-	73	-	70
4-Phenyl-butanol-(1)	4×10^{-4}	90	-	-	88	-	80
4-Phenyl-butanal	4×10^{-4}	90	-	-	79	-	80
2-Propyl-4-phenyl-butanol-(1)	4×10^{-4}	120	-	-	79	-	34
	2×10^{-4}	90	-	-	80	-	55

$^{+}$ Kontrolle = 100 %

$^{++}$ s. Legende zu Tabelle 1

Überraschend ist jedoch die verhältnismäßig g e r i n g e Permeationshemmung des 2-n-Propyl-octanol-(1) bei einer Konzentration (2×10^{-4} M), die im Einbauversuch (vgl. Abb. 5) schon nach 60 Minuten alle drei Parameter (^{14}C-Thymidin, ^{14}C-Uridin und ^{14}C-Leucin) auf 0 % der Kontrolle senkt. Ähnliches gilt auch für die übrigen Substanzen. Es muß daher angenommen werden, daß die cytostatischen Effekte dieser Verbindungen nicht ausschließlich durch Permeationshemmung in der äußeren Zellmembran zustande kommen (s. Kap. 4.).

3.3.3. Einfluß auf die Triphosphatbildung

Beobachtet man bei Einbauversuchen mit ^{14}C-markierten Nucleosiden an Ganzzellen eine starke Senkung der Parameter gegenüber der Kontrolle, so ist häufig neben der unspezifischen Beeinflussung der Membranpermeabilität eine Verminderung der Aktivität der die Phosphorylierungsschritte katalysierenden Kinasen zu finden. Es wurde daher mit einer von W e i t z e l und Mitarb. [73] beschriebenen Methode untersucht, ob die Triphosphatbildung aus den angebotenen ^{14}C-Nucleosiden in Gegenwart von Alkoholen und Aldehyden gehemmt wird. Folgende Verbindungen wurden dahingehend getestet: 2-n-Propyl-octanol-(1), 2-n-Propyl-octanal und 4-Phenyl-butanol-(1). Die dünnschichtchromatographische Auftrennung der im säurelöslichen Überstand der Zellen befindlichen markierten Nucleoside und Nucleotide auf polyäthylenimin-imprägnierten Celluloseschichten ergab in keinem der Fälle signifikante Unterschiede gegenüber der Kontrolle: die für DNS- und RNS-Biosynthese notwendige Triphosphatbildung scheint also durch die untersuchten Verbindungen nicht gehemmt zu werden.

3.4. Einfluß der Verbindungen auf das Ehrlich-Mäuse-Ascites-Carcinom in vivo

Die Prüfung der Wirksamkeit der hier untersuchten Verbindungen am Ascites-carcinom der Maus in vivo nach der von unserem Arbeitskreis früher beschriebenen Methode [72], ergab die in

den Tabellen 4 und 5 aufgeführten Werte. Zum Vergleich wurden auch einige Ergebnisse unverzweigter Alkohole und Aldehyde mit aufgenommen, außerdem sind einige der Zahlen zur besseren Veranschaulichung in den Abb. lo bis 13 dargestellt.

Tabelle 4

Prüfung von Alkoholen am Ascites-Carcinom der Maus in vivo Kontrolle = loo % (Methodik s. S. 64).

Substanz	Dosis p. Maus u. Tag i.p. mg	Werte am 11. Versuchstag: Ascites-menge in % der Kontr.	überlebende Tiere von 11	davon mit Ascites
1-Pentanol	4	78	11	11
1-Hexanol	4	81	lo	lo
1-Heptanol	4	8o	11	11
1-Octanol	4+	5	11	1
	2	74	11	11
3-Isopropyl-pentanol-(1)	5	0	11	0
	2	98	11	11
3-Isopropyl-hexanol-(1)	5	0	lo	0
	2	75	11	11
3-Isopropyl-heptanol-(1)	5	3	11	2
	2	4o	11	11
3-Isopropyl-octanol-(1)	2	0	11	0
	1	3	11	1
3-n-Propyl-octanol-(1)	2	0	11	0
	1	7o	11	lo
2-Isopropyl-octanol-(1)	2	0	lo	0
	1	57	11	lo
2-n-Propyl-octanol-(1)	5	0	lo	0
	3	2	11	1
	2	1	11	1
	1	44	9	5

+) = Weitzel und Mitarb.: unveröffentlichtes Ergebnis

Tabelle 4
(Fortsetzung)

Substanz	Dosis p. Maus u. Tag i.p. mg	Werte am 11. Versuchstag: Ascites-menge in % der Kontr.	überle-bende Tiere von 11	davon mit Asci-tes
2-Phenyl-äthanol-(1)	8	89	11	11
	6	66	11	11
3-Phenyl-propanol-(1)	8	67	11	11
	4	68	11	11
4-Phenyl-butanol-(1)	8	27	11	9
5-Phenyl-pentanol-(1)	8	0	11	0
6-Phenyl-hexanol-(1)	8	6	9	4
7-Phenyl-heptanol-(1)	8	2	11	2
8-Phenyl-octanol-(1)	8	6	11	2
2-Methyl-4-phenyl-butanol-(1)	5	77	11	1o
2-Äthyl-4-phenyl-butanol-(1)	5	61	11	11
2-Propyl-4-phenyl-butanol-(1)	5	43	11	11
2-i-Propyl-4-phenyl-butanol-(1)	5	3o	11	1o
3-i-Propyl-4-phenyl-butanol-(1)	5	38	1o	8

Die Ergebnisse der in vivo Versuche am Ascites-Carzinom der Maus lassen sich etwa folgendermaßen zusammenfassen:

1. In homologen Reihen von Alkoholen steigt die cytostatische Wirksamkeit fast linear mit der Länge der Hauptkette an (Abb. 1o und 11)
2. Das Gleiche gilt für den Wirkungsanstieg bei wachsender Größe einer eingeführten Verzweigung (Abb. 12).
3. In fast allen Fällen sind die Aldehyde (Ausnahme: 3-Isopropyl-4-phenyl-butanal) weniger wirksam als die ihnen entsprechenden Alkohole (Abb. 13).

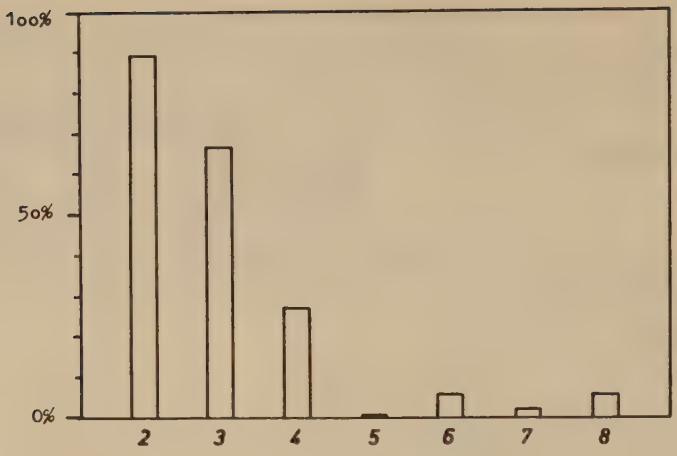


Abb.10

Wirksamkeit von ω-Phenylalkoholen auf das EMAC in vivo. Abszisse: C-Zahl der Alkylkette; Ordinate: Ascites in % der Kontrolle am 11. Versuchstag. Dosierung: je 8 mg/Maus/die i.p.

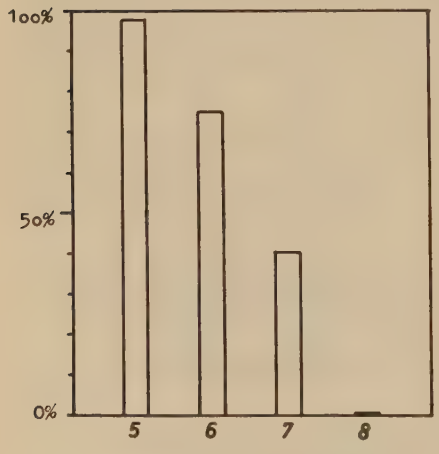


Abb.11

Wirksamkeit von 3-isopropyl-verzweigten Alkoholen auf das EMAC in vivo. Abszisse: C-Zahl der Hauptkette, Ordinate: Ascites in % der Kontrolle am 11. Vers.-tag. Dos.: je 2 mg/Maus/Tag i.p.

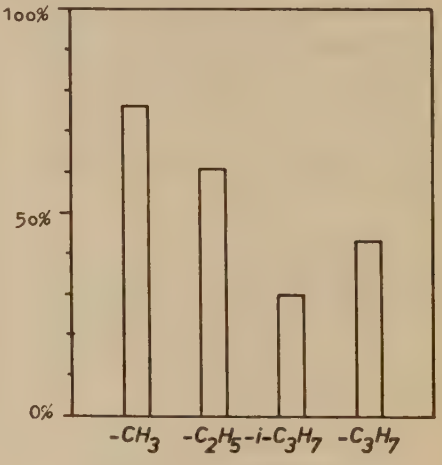


Abb.12

Wirksamkeit von in 2-Stellung verschieden substituierten 4-Phenyl-butanolen auf das EMAC in vivo. Abszisse: Art der Verzweigung; Ordinate: Ascites in % der Kontr. am 11. Vers.-tag. Dos.: je 5 mg/Maus/Tag i.p.

Tabelle 5

Prüfung von Aldehyden und Aldehydderivaten am Ascites-Carcinom der Maus in vivo. Kontrolle = loo % (Methodik s.S. 64)

Substanz	Dosis p. Maus u. Tag i.p. mg	Werte am 11. Versuchstag: Ascites-menge in % der Kontr.	überle-bende Tiere von 11	davon mit Ascites
n-Octanal	2	74	11	11
n-Nonanal+	2	2o	11	3
2-n-Propyl-octanal	2	62	11	8
2-Isopropyl-octanal	2	71	11	11
3-n-Propyl-octanal	2	11	11	2
3-Isopropyl-octanal	2	2o	11	4
n-Undecanal+	5	0	lo	0
Phenylacetaldehyd	6	89	lo	lo
3-Phenyl-propanal	4	82	11	11
Zimtaldehyd	5	38	lo	lo
4-Phenyl-butanal	8	8o	8	8
3-Isopropyl-4-phenyl-butanal	5	lo	11	4
Octanal-diäthylacetal	lo	6	11	5
Nonanal-diäthylacetal	lo	2	11	2
Zimtaldehyd-diäthylacetal	lo	18	11	8
Octanal-oxim	2	54	lo	lo
Nonanal-oxim	2	27	11	9
t-Zimaldehyd-anti-oxim	3	98	11	11
Octanal-semicarbazon	1	29	11	9
Nonanal-semicarbazon	1	27	11	11
Zimtaldehyd-semicarbazon	lo	37	11	8
Octanal-thiosemicarbazon	-	zu toxisch!		-
Nonanal-thiosemicarbazon	o,5	23	8	6
Zimtaldehyd-thiosemicarbazon	o,5	23	5	5

+) = Weitzel und Mitarb.: unveröffentliche Ergebnisse

4. 2- und 3-substituierte Aldehyde unterscheiden sich deutlich in der Größe ihrer Effekte (Abb. 13). Ob diese Unterschiede tatsächlich signifikant sind, müßte jedoch erst mit weiteren Aldehyden nachgeprüft werden.
5. Aldehyd-Derivate (Tabelle 5) sind zwar etwas besser wirksam, bringen aber auf Grund ihrer hohen Toxizität und Schwerlöslichkeit keine Vorteile gegenüber den freien Aldehyden.

In einem weiteren Tierexperiment wurde versucht, die Frage zu klären, in wieweit die Abbaugeschwindigkeit im lebenden Organismus die cytostatische Aktivität eines Alkohols oder Aldehydes zu beeinflussen vermag. Dazu wurde den Ascites-Tumor-tragenden Mäusen Octanol bzw. Octanal zusammen mit einem ADH-Inhibitor (Pyrazol [74]) bzw. gleichzeitig mit einem Aldehydoxidasehemmer (Tetraäthyl-thiuramdisulfid = Antabus® [75]) intraperitoneal gespritzt. Das Ergebnis dieses Experimentes ist Tabelle 6 zu entnehmen:

Tabelle 6

Prüfung von Octanol und Octanal am Ascites-Carcinom der Maus in Gegenwart von Pyrazol bzw. Antabus®

Substanz	Dosis p. Maus u. Tag i.p. mg	Werte am 11. Versuchstag: Ascitesmenge in % der Kontr.	überlebende Tiere von 11	davon mit Ascites
Pyrazol	2	43	4	4
Octanol-(1)	2	74	11	11
Pyrazol + Octanol-(1)	je 2	43	7	6
Antabus	2	72	11	11
Octanal	2	74	11	11
Antabus + Octanal	je 2	8o	1o	1o
Antabus + Octanol-(1)	je 2	46	11	9

Die Wirkung des Alkohols wird durch Hemmung des oxidativen Abbaues über den Aldehyd nicht verstärkt; das gleiche gilt auch

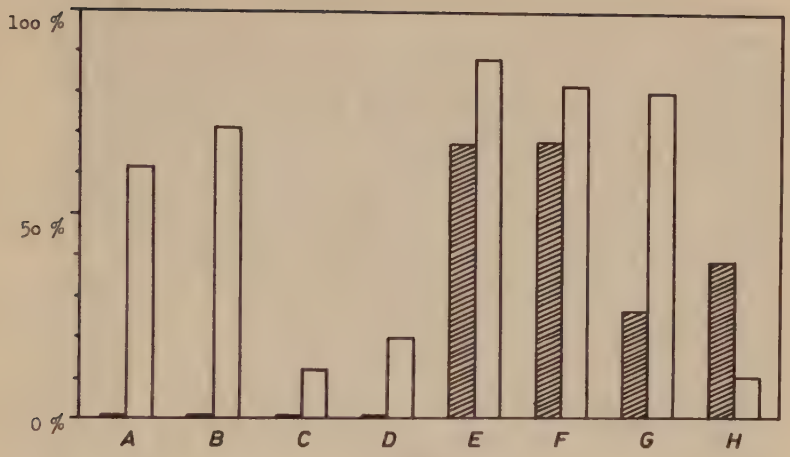


Abb. 13

Gegenüberstellung der cytostatischen Wirksamkeit von Alkoholen und Aldehyden auf das Ehrlich-Ascites-Carzinom der Maus in vivo. (Ascites in % der Kontrolle am 11. Versuchstag; Methodik s.S. 64)

A	2-n-Propyl-octanol-(1)	bzw. -octanal	Dosierung: je 2 mg
B	2-Isopropyl-octanol-(1)	bzw. -octanal	" " 2 mg
C	3-n-Propyl-octanol-(1)	bzw. -octanal	" " 2 mg
D	3-Isopropyl-octanol-(1)	bzw. -octanal	" " 2 mg
E	2-Phenyl-äthanol-(1)	bzw. -äthanal	" " 6 mg
F	3-Phenyl-propanol-(1)	bzw. -propanal	" " 4 mg
G	4-Phenyl-butanol-(1)	bzw. -butanal	" " 8 mg
H	3-Isopropyl-4-phenyl-butanol-(1)	bzw. -butanal	" " 5 mg
			p.Maus u.Tag i.p.

(Alkohole: dunkle Säulen)

für das Paar: Aldehyd/Aldehydoxidasehemmer, lediglich der cytostatische Effekt des Octanols scheint etwas verbessert zu werden, wenn der 2. Schritt des Alkoholmetabolismus blokkiert ist. Da also - zumindest nach dem hier geschilderten Versuch - die Abbaugeschwindigkeit der untersuchten Verbindungen k e i n e n Einfluß auf die Größe der cytostatischen Effekte besitzt, darf man die Zunahme der tumorhemmenden Aktivität durch wachsende Seitenketten in 2- und 3-Stellung n i c h t auf (gleichwohl vorhandene! vgl. Kap. 3.2.) verlangsamte Umsatzraten mit den abbauenden Enzymen zurückführen. Es muß vielmehr angenommen werden, daß eine Wirkungssteigerung durch Verzweigung - auch in Nähe der funktionellen Gruppe - im Wesentlichen durch eine einfache Vergrößerung des Moleküls, bzw. seines lipophilen Anteils zustande kommt. Eine Verlängerung der Hauptkette führt daher ebenso, in etwa vergleichbarem Ausmaß, zu einer Wirkungssteigerung.

3.5. Einfluß der Verbindungen auf andere experimentelle Tiertumoren in vivo

Einige der am Ehrlich-Mäuse-Ascites-Carcinom wirksamsten Verbindungen wurden versuchsweise zur Therapie von soliden Rattentumoren (Walker-Carcinosarkom und Yoshida-Sarkom) eingesetzt. Im Gegensatz zum Ascites-Carcinom der Maus werden hierbei die Substanzen tumorfern appliziert, sie müssen also zunächst an den Wirkort transportiert werden. Alle getesteten Verbindungen erwiesen sich an diesen Tumoren jedoch nur als mäßig wirksam, lediglich 2-n-Propyl-octanol-(1) konnte das Wachstum des Walker-Tumors auf ca. 60 % d. Kontrolle herabsetzen. Aldehyde wurden nur in Form ihrer Diäthylacetale getestet (Yoshida-Sarkom) und erwiesen sich als fast völlig unwirksam. Sicherlich ist der durch die hohe Lipophilität der Verbindungen erschwerte Transport die Ursache für die geringe Wirksamkeit an soliden Tumoren: der durch α-Propyl- und Isopropyl-Verzweigung erschwerte oxidative Abbau in der Leber kann jedenfalls die cytostatischen Effekte nicht verbessern.

4. Diskussion

Die Einbauversuche an Asciteszellen in vitro mit ^{14}C-markiertem Thymidin, Uridin und Leucin unter dem Einfluß von Alkoholen haben gezeigt, daß alle drei Parameter unmittelbar und fast gleichzeitig sehr stark abfallen. Dieses Ergebnis macht einen spezifischen Angriffspunkt dieser Verbindungen in DNS-, RNS- und Protein-Biosynthese zumindest sehr unwahrscheinlich. Dagegen ließ sich erwartungsgemäß zeigen, daß die Transportfunktionen der äußeren Zellmembran durch Alkohole beeinflußt werden. Ähnliches wurde auch schon von B r o s s m e r und Mitarb. [40] für den Einfluß von Phenyläthylalkohol auf Ehrlich-Ascites-Tumorzellen beschrieben: sie fanden einen Efflux von K^+-Ionen und von Protein, sowie die Aufnahme eines Farbstoffes, der sonst nicht in die Zelle einzudringen vermag. Weiterhin fanden auch B a n g h a m und Mitarb. [35] - allerdings an Phospholipid- M o d e l l -Membranen - einen steigenden K^+-Efflux unter Einfluß der homologen Reihe der Alkohole (C_8-C_4).

Die in den vorliegenden Untersuchungen gefundene Beeinflussung der Membranpermeabilität durch aliphatische Alkohole ist allerdings zu gering, um allein die rasche und vollständige Hemmung der Biosynthese von DNS, RNS und Protein zu bewirken; es sind jedoch verschiedene zusätzliche Deutungen möglich: zum Beispiel könnten, wie es auch schon R a n g [21] vermutet, neben der äußeren Zellmembran auch Membranen im Zellinnenraum durch Alkohol- oder auch Aldehydwirkung geschädigt werden. Beispielsweise beschreiben K a l i n i c h e n k o und Mitarb. [76] eine Senkung der Respirationsrate von Mitochondrien durch Alkohole; B e e r und Q u a s t e l [77] dagegen berichten über eine Atmungshemmung von Mitochondrien durch Aldehyde (und Alkohole, wenn zuvor mit KCl stimuliert wird). Die Autoren führen die gefundenen Effekte auf einen Angriff der Verbindungen an der Mitochondrien-Membran zurück. In ähnlicher Weise könnten eventuell auch das Endoplasmatische Retikulum oder die Kernmembran beeinflußt werden.

Eine andere Möglichkeit zur Erklärung der starken Hemmeffekte auf DNS-, RNS- und Protein-Biosynthese bei relativ kleiner Beeinflussung der Membranpermeabilität wird von Plagemann [41] angeboten, der die cytostatischen Eigenschaften des Phenyl-äthylalkohols untersuchte. Er vermutet bei der Einwirkung dieses Alkohols auf die Tumorzellmembran (Novikoff-Hepatom-Zellen) die sofortige Aktivierung von regulatorischen Prozessen, die die Hemmung der Synthesen von Makromolekülen zur Folge haben.

Über den Mechanismus der Alkoholwirkung an den Membranen selbst - auf molekularer Ebene also - können, solang Unklarheiten über Membranstruktur und -funktionsmechanismen bestehen, nur Spekulationen angestellt werden. Allerdings wird dadurch, daß die Effekte auf die Membranpermeabilität bei Zunahme der Lipophilie (Hydrophobie) der Alkohole größer werden (Tabelle 3) ein Mechanismus wahrscheinlicher, wie er von Mullins [30] oder Clements und Wilson [34] vorgeschlagen wurde (Kap. 2.2.): Membranstrukturänderungen durch Einlagerung hydrophober Substanzen oder Molekülteile in den lipophilen Schichten (Phospholipide) der Membran. In diesem Zusammenhang sind auch zahlreiche Untersuchungen über Denaturierungen anderer Proteine durch lipophile Alkohole erwähnenswert: z.B. wird das an microsomalen Hydroxylierungsreaktionen beteiligte Cytochrom P-450 durch Alkohole bei bestimmten Konzentrationen in das inaktive P-420 überführt. Diese auch durch andere lipophile Verbindungen bewirkte Strukturänderung des Enzyms wird von Imai und Sato [78] (und anderen Autoren) auf eine "disturbance" in der dem aktiven Zentrum (Häm) benachbarten hydrophoben Region zurückgeführt. Weitere Einzelheiten und Literaturzitate für diese und ähnliche Proteinstrukturänderungen durch Alkohole finden sich bei Ichikawa und Yamano [79].

Die cytostatischen Effekte der untersuchten Aldehyde waren im allgemeinen geringer als diejenigen der analogen Alkohole, trotzdem dürften sie sich - auf Grund ihrer ebenso großen lipophilen Kohlenstoffkette - nicht wesentlich in der Art ihrer Wirkung unterscheiden. Die Tatsache jedoch, daß ß-verzweigte Aldehyde in vivo wesentlich stärker cytostatisch aktiv sind als α-substituierte (Abb. 13), könnte eventuell ein Hinweis sein auf eine spezifische Beteiligung der Carbonylgruppe an chemischen Umsetzungen in der Zelle (vgl. auch Kap. 2.2.).

5. Beschreibung der Versuche

5.1. Synthesen

5.1.1. Allgemeines

Material:
Alkohole und Aldehyde, von denen zwar der biologische Test aber nicht die Darstellungsweise hier beschrieben ist, wurden von der Firma Th. Schuchardt (München) bezogen, gaschromatographisch überprüft und gegebenenfalls gereinigt.

Nomenklatur:
Die nachstehend beschriebenen verzweigten Alkohole und Aldehyde enthalten meist ein asymmetrisch substituiertes C-Atom. Bei ihrer Synthese entstehen also vermutlich die entsprechenden Racemate; da dies jedoch hier nicht weiter untersucht worden ist, wird im Folgenden auf jegliche Chiralitätsbezeichnungen vor den chemischen Namen der Substanzen verzichtet. Im Übrigen wird eine Nomenklatur verwendet, aus der Hauptkettenlänge und synthetische Herkunft der Verbindungen leicht ersichtlich sind.

Analysen:
Kohlenstoff- und Wasserstoff-Bestimmungen wurden von Herrn Dipl.Chem. Robert Glier, Schweinfurt-Röthlein, alle übrigen Bestimmungen, insbesondere die Stickstoff-Analysen, im analytischen Labor des physiologisch-chemischen Institutes, unter Leitung von Frau Dr. Anna-Maria Fretzdorff ausgeführt.
Die Stickstoffbestimmung erfolgte nach der Methode von D u m a s.

Schmelzpunkte, Siedepunkte:
Alle Schmelzpunkte wurden mit dem Apparat nach Tottoli der Firma Büchi, Schweiz, ermittelt und sind - ebenso wie sämtliche Siedepunkte - unkorrigiert angegeben.

Brechungsindices:
wurden mit dem Abbé - Refraktometer der Firma Zeiss (Modell A) bei 25° C gemessen.

Gaschromatographie:

Sämtliche Reinigungsschritte durch Destillation, insbesondere diejenigen der Endprodukte, wurden mit Hilfe der Gaschromatographie kontrolliert. Gerät: Perkin-Elmer-Fraktometer (Typ 116) mit Kompensationsschreiber, Trägergas: Helium, stationäre Phase - je nach Trennproblem - Apiezonfett, Siliconfett "hochvacuumfest", Rheoplex 400 oder Polyäthylenglykol; Säulentemperatur bei höchstsiedenden Verbindungen bis zu 300°C (heizbare Säulen), Säulenlänge: 1 m und 2 m; Wärmeleitfähigkeitsdetektor.

5.1.2. Aliphatische Alkohole:

5.1.2.1. 2-n-Propyl-octanol-(1)

n-Propyl-hexyl-malonsäuredimethylester

Die erkaltete Lösung von 23 g Na (1 Grammatom) in 250 ml abs. Methanol wird portionsweise mit 174,2 g (1 Mol) n-Propyl-malonsäuredimethylester versetzt; dabei fällt das Na-Salz aus. In das Reaktionsgemisch gibt man langsam, unter Rühren, 185,5 g (1,1 Mol) 1-Bromhexan und erhitzt solange unter Rückfluß (8 - 10 h) bis annähernd neutraler pH erreicht ist. Die Hauptmenge Methanol wird dann am Rotationsverdampfer beseitigt und anschließend soviel Eiswasser zugesetzt, daß sich der Niederschlag gerade löst. Man trennt die Phasen im Scheidetrichter, äthert die wässrige Phase mehrfach aus und trocknet die vereinigten Ätherauszüge über Na_2SO_4. Der Äther wird abdestilliert und der Rückstand über eine 30 cm Vigreux-Kolonne rektifiziert. $Kp_{0,4}$: 102-104°C; Ausbeute: 187,5 g (73 % d.Th.)

2-n-Propyl-caprylsäure

187,5 g n-Propyl-hexyl-malonsäuredimethylester (0,73 Mol) werden mit überschüssigem KOH verseift. Die erhaltene freie Malonsäure wird ohne weitere Reinigung sofort decarboxyliert

und das Decarboxylierungsprodukt über eine Vigreux-Kolonne rektifiziert.

$Kp_{0,1}$: 106-106,5°C
Ausbeute: 96,0 g (71 % d.Th.)

2-n-Propyl-octanol-(1)

58,5 g 2-n-Propyl-caprylsäure (0,315 Mol) werden mit frisch destilliertem Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt. (Kp_{10}: 103-104°C; Ausbeute: 58,1 = 90 % d.Th.). 58,1 g 2-n-Propyl-caprylsäurechlorid (0,285 Mol) werden langsam und unter kräftigem Rühren in eine Suspension von 6,81 g Lithiumalumiumhydrid (0,180 Mol) in 300 ml abs. Äther eingetropft. Nach 30-minütigem Erhitzen unter Rückfluß wird das überschüssige $LiAlH_4$ vorsichtig mit Wasser, unter Eiskühlung, zerstört und das dabei ausfallende Aluminiumhydroxid durch Zugabe von halbconc. HCl weitgehend gelöst. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrfach ausgeäthert; die vereinigten Ätherauszüge werden zur Beseitigung saurer Bestandteile mit NaOH ausgeschüttelt und über Na_2SO_4 getrocknet. Der nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand wird durch mehrfache Destillation gereinigt.

Kp_{11}: 114 - 115°C n_D^{25}: 1,4370
Ausbeute: 33,0 g (67 % d.Th.)
Analyse: ber. für $C_{11}H_{24}O$ MG : 172,31
ber. 76,67 % C gef. 76,77 % C
ber. 14,05 % H gef. 14,05 % H

N-Phenyl-carbaminsäure-2-n-Propyl-octylester

= N-Phenyl-urethan des 2-n-Propyl-octanol-(1)
farblose Kristalle aus CCl_4 Fp : 48°C
Analyse: ber. für $C_{18}H_{29}NO_2$ MG : 291,44
ber. 4,81 % N gef. 4,98 % N

5.1.2.2. 2-Isopropyl-octanol-(1)

Isopropyl-hexyl-malonsäurediäthylester (vgl. [54])

In einem 3-Halskolben wird eine Na-Alkoholatlösung aus 4o g Na (1,74 Grammatom) in 55o ml abs. Äthanol zur Trockne eingeengt und anschließend mit 352 g (1,74 Mol) Isopropyl-malonsäure-diäthylester sowie mit 5oo g Diäthylcarbonat (ca. 4 Mol) versetzt. Sobald das Alkoholat vollständig in Lösung gegangen ist (Zimmertemperatur), wird der gesamte vorhandene, bzw. während der Reaktion freigewordene, Äthanol über eine gutisolierte 2o cm Raschigkolonne bei schwachem Vakuum (7o - 8o torr) abfraktioniert. Nach Beendigung dieser Operation werden in etwa 2o Min. 322 g (1,95 Mol) 1-Bromhexan zugetropft, dann erhitzt man unter Rückfluß bei langsamer Temperatursteigerung bis auf 1o5° C. Bei dieser Temperatur wird solange gerührt bis eine Probe des Gemisches keine alkalische Reaktion mehr gegen Phenolphthalein zeigt (36 - 45 h). Die Hauptmenge Diäthylcarbonat wird daraufhin im Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in etwa die gleiche Menge Eiswasser gegossen und das Gemisch mit Essigsäure neutralisiert. Die beiden Schichten werden im Scheidetrichter getrennt, die wässrige Phase mehrfach ausgeäthert, die vereinigten Ätherauszüge getrocknet (Na_2SO_4) und fraktioniert.

$Kp_{0,4}$: 119 - 12o° C

Ausbeute: 316,1 g (63,5 % d.Th.)

2-Isopropyl-caprylsäure

315 g Isopropyl-hexyl-malonsäurediäthylester (1,1 Mol) werden mit KOH verseift; die erhaltene freie Malonsäure wird sofort decarboxyliert und das Decarboxylierungsprodukt über eine 3o cm Kolonne rektifiziert.

$Kp_{0,1}$: 1o7 - 1o8°C

Ausbeute: 12o,1 g (62 % d.Th.)

Analyse: ber. für $C_{11}H_{22}O_2$ MG : 173,32
Säurezahl:
ber. 3o1,2 gef. : 295,7

2-Isopropyl-octanol-(1)

11o g 2-Isopropyl-caprylsäure (o,59 Mol) werden mit frisch dest. Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt. (Kp_8: 1o4 - 1o5°C; Ausbeute: 1o6,1 g = 88 % d.Th.). Die Reduktion von 1o5 g (o,52 Mol) des Säurechlorides wird durchgeführt wie bei 2-n-Propyl-octanol beschrieben.

Kp_8: 11o,5 - 111°C n_D^{25} : 1,4383
Ausbeute: 62,5 g (7o,5 % d.Th.)
Analyse: ber. für $C_{11}H_{24}O$ MG : 172,31
ber. 76,67 % C gef. : 76,5o % C
ber. 14,o5 % H gef. : 14,1o % H

5.1.2.3. 3-n-Propyl-octanol-(1)

Nonanol-(4)

wird in der üblichen Weise über eine Grignard-Reaktion aus 1 Mol 1-Brompentan und o,8 Mol n-Butanal hergestellt.
Kp_{11}: 86,5 - 87,o°C (Lit.: Kp_{18}: 94 - 95°C)
Ausbeute: 7o % d.Th.

4-Brom-nonan

Zu 1 Mol Nonanol-(4) gibt man wenige ml abs. Pyridin und läßt unter guter Kühlung mit Eis langsam o,37 Mol frisch dest. PBr_3 zutropfen. Nach beendeter Zugabe läßt man noch 2 h bei 0°C, dann 24 h bei Zimmertemperatur stehen, zuletzt erwärmt man 1 h auf 5o°C. Anschließend gießt man das Reaktionsprodukt unter Rühren in Eiswasser, trennt die Schichten und extrahiert die wässrige Phase mehrmals mit Äther. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit Wasser und 5 %iger Na_2CO_3-Lösung säurefrei gewaschen, getrocknet und destilliert.
Kp_{11}: 86 - 87°C
Ausbeute: 82 % d.Th.

(1-n-Propyl-hexyl)-malonsäuredimethylester

114,5 g (o,865 Mol) Malonsäuredimethylester werden in üblicher Weise mit 189,1 g (o,915 Mol) 4-Brom-nonan alkyliert (Reaktionszeit ca. 2o h).

$Kp_{o,35}$: 1o3 - 1o4°C

Ausbeute: 112,8 g (51 % d.Th.)

3-n-Propyl-caprylsäure

112,8 g (o,44 Mol) (1-n-Propyl-hexyl)-malonsäuredimethylester werden mit KOH im Überschuß verseift; die dabei erhaltene freie Malonsäure wird ohne weitere Reinigung sofort decarboxyliert, das Decarboxylierungsprodukt durch mehrfache fraktionierte Destillation gereinigt.

$Kp_{o,8}$: 123 - 124°C

Ausbeute: 51,3 g (63 % d.Th.)

3-n-Propyl-octanol-(1)

41,o g (o,221 Mol) 3-n-Propyl-caprylsäure werden mit Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt (Kp_8: 1o2 - 1o3°C; Ausbeute: 39,8 g = 89 % d.Th.). Dieses wird mit o,123 Mol $LiAlH_4$ zum Alkohol reduziert.

Kp_9: 11o,5 - 111°C $\quad n_D^{25}$: 1,4378

Ausbeute: 28,o g (83 % d.Th.)

Analyse: ber. für $C_{11}H_{24}O$ $\quad$ MG : 172,31

ber. 76,67 % C $\quad$ gef. : 76,35 % C

ber. 14,o5 % H $\quad$ gef. : 13,95 % H

5.1.2.4. 3-Isopropyl-octanol-(1)

Isobutyliden-malonsäurediäthylester

wird durch Knoevenagel-Kondensation in der Variante nach C o p e und Mitarb. [8o)] aus Isobutyraldehyd und Malonsäurediäthylester hergestellt. (Katalysator: o,o2 Mol Piperidin)

Kp_{19}: 13o°C

Ausbeute: 91 % d.Th.

(1-Isopropyl-hexyl)-malonsäurediäthylester

In eine Grignard-Reagens-Lösung, hergestellt aus 7,o g Magnesium (o,288 Mol) und 43,5 g (o,288 Mol) 1-Brompentan in abs. Äther, läßt man langsam, unter guter Kühlung, 49,5 g (o,231 Mol) Isobutyliden-malonsäurediäthylester, gelöst in 5o ml abs. Äther, eintropfen. Nach Beendigung der Zugabe werden 2 h auf dem Wasserbad erwärmt; anschließend hydrolysiert man mit Eiswasser, setzt soviel halbconc. HCl hinzu, daß sich der entstandene Niederschlag gerade löst und trennt die Schichten im Scheidetrichter. Die wässrige Phase wird mehrfach ausgeäthert, die vereinigten Ätherauszüge wäscht man säurefrei ($NaHCO_3$), trocknet (Na_2SO_4) und destilliert.

$Kp_{0,8}$: 124°C

Ausbeute: 38,6 g (58 % d.Th.)

3-Isopropyl-caprylsäure

38,6 g (o,135 Mol) (1-Isopropyl-hexyl)malonsäurediäthylester werden mit KOH verseift. Die freie Malonsäure wird sofort decarboxyliert und die entstehende Caprylsäure durch fraktionierte Dest. gereinigt.

$Kp_{0,4}$: 115 - 116°C

Ausbeute: 19,3 g (77 % d.Th.)

3-Isopropyl-octanol-(1)

9,o g (o,o49 Mol) 3-Isopropyl-caprylsäure werden mit Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt (Kp_{2o}: 116 - 118°C; Ausbeute: 8,5 g = 86 % d.Th.), 8,5 g (o,o41 Mol) des Säurechlorides werden mit 1,o g $LiAlH_4$ (o,o26 Mol) wie bei 2-n-propyl-octanol-(1) beschrieben zum Alkohol reduziert.

Kp_{12}: 113,5°C $\quad n_D^{25}$: 1,44oo

Ausbeute: 5,5 g (77 % d.Th.)

Analyse: ber. für $C_{11}H_{24}O$ MG : 172,31

ber. 76,67 % C gef.: 76,55 % C

ber. 14,o5 % H gef.: 14,o2 % H

5.1.2.5. 3-Isopropyl-heptanol-(1)

(1-Isopropyl-pentyl)-malonsäurediäthylester

5o g (o,234 Mol) Isobutyliden-malonsäurediäthylester (s.o.) werden wie bei 3-Isopropyl-octanol-(1) beschrieben mit einer Grignard-Reagens-Lösung aus 39,5 g (o,289 Mol) 1-Brombutan und 7,o g Mg (o,289 Grammatom) alkyliert.

$Kp_{o,9}$: 115 - 116°C

Ausbeute: 29,7 g (47 % d.Th.)

3-Isopropyl-oenanthsäure

Darstellung aus 29,7 g (o,11 Mol) (1-Isopropyl-pentyl)-malonsäurediäthylester analog 3-Isopropyl-caprylsäure (s.o.).

$Kp_{o,3}$: 1o6 - 1o7°C

Ausbeute: 13,2 g (71 % d.Th.)

3-Isopropyl-heptanol-(1)[81]

13,2 g (o,o77 Mol) 3-Isopropyl-oenanthsäure werden mit Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt. ($Kp_{7,5}$: 89 - 9o°C; Ausbeute: 13,1 g = 9o % d.Th.). Reduktion des Säurechlorides zum Alkohol: analog 2-n-Propyl-octanol-(1).

$Kp_{7,5}$: 95°C n_D^{25} : 1,4377

Lit.[81] Kp_{2o}: 115°C n_D^{3o} : 1,4377

Ausbeute: 6,9 g (63 % d.Th.)

Analyse: ber. für $C_{1o}H_{22}O$ MG : 158,29

ber. 75,88 % C gef.: 75,8o % C

ber. 14,o1 % H gef.: 14,oo % H

5.1.2.6. 3-Isopropyl-hexanol-(1)

(1-Isopropyl-butyl)-malonsäurediäthylester

Darstellung aus 5o g (o,234 Mol) Isobutyliden-malonsäurediäthylester und Propylmagnesiumbromid (o,289 Mol) analog: (1-Isopro-

pyl-hexyl)-malonsäurediäthylester.

$Kp_{0,4}$: 96 - 98°C
Ausbeute: 29,8 g (49 % d.Th.)

3-Isopropyl-capronsäure

Darstellung aus 29,8 g (o,116 Mol (1-Isopropyl-butyl)-malonsäurediäthylester analog 3-Isopropylcaprylsäure.

$Kp_{0,6}$: 1o2 - 1o3°C
Ausbeute: 1o,8 g (58 % d.Th.)

3-Isopropyl-hexanol-(1)

1o,8 g (o,o68 Mol) 3-Isopropyl-capronsäure werden mit Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt (Kp_{12}: 76 - 77°C; Ausbeute: 1o,9 = 91 % d.Th.). Reduktion des Säurechlorides zum Alkohol analog 2-n-Propyl-octanol-(1).

$Kp_{7,5}$: 88 - 89°C n_D^{25} : 1,4347
Ausbeute: 6,o g (67 % d.Th.)
Analyse: ber. für $C_9H_{2o}O$ MG : 144,26
ber. 74,94 % C gef.: 74,98 % C
ber. 13,97 % H gef.: 13,94 % H

5.1.2.7. 3-Isopropyl-pentanol-(1)

(1-Isopropyl-propyl)-malonsäurediäthylester

Darstellung aus 5o g (o,234 Mol) Isobutyliden-malonsäurediäthylester und o,289 Mol Äthylmagnesiumbromid analog: (1-Isopropyl-hexyl)-malonsäurediäthylester.

$Kp_{0,4}$: 91 - 92°C
Ausbeute: 41,4 g (73 % d.Th.)

3-Isopropyl-valeriansäure

Darstellung aus 41,4 g (o,22 Mol) (1-Isopropyl-propyl)-malonsäurediäthylester analog 3-Isopropyl-caprylsäure.

$Kp_{0,2}$: 77 - 78°C
Ausbeute: 11,2 g (46 % d.Th.)

3-Isopropyl-pentanol-(1)

11,2 g (o,o78 Mol) 3-Isopropyl-valeriansäure werden mit Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt ($Kp_{7,5}$: 61 - 62°C; Ausbeute: 11,7 g = 93 % d.Th.). Das Säurechlorid wird mit $LiAlH_4$ analog 2-n-Propyl-octanol zum Alkohol reduziert.

Kp_{1o}: 78 - 79°C n_D^{25} : 1,4321

Ausbeute: 3,8 g (41 % d.Th.)

Analyse: ber. für $C_8H_{18}O$ MG : 13o,23

ber. 73,78 % C gef. : 73,65 % C

ber. 13,93 % H gef. : 13,9o % H

5.1.3. ω-Phenyl-substituierte Alkohole

5.1.3.1. unverzweigte ω-Phenyl-alkohole

1-Phenyl-butanol-(1)[82]

In die Grignard-Reagens-Lösung, hergestellt aus 1 Grammatom Magnesium und 1 Mol (2-Bromäthyl)-benzol in 35o ml abs. Äther, läßt man unter guter Kühlung mit Eis-Kochsalz, 1,2 Mol flüssiges Äthylenoxid eintropfen. Das Äthylenoxid muß dazu unmittelbar vorher in einem Tropftrichter verflüssigt werden, der mit einem Kühlmantel, gefüllt mit Methanol/Trockeneis, umgeben ist. Die für die gewünschte Äthylenoxidmenge erforderliche Einfüllhöhe im Tropftrichter kann vorher durch Eichung ermittelt werden. Nach dem Zutropfen des Äthylenoxides werden noch 3o Min. bei -1o° bis -5°C, dann 2 Stunden bei Siedetemperatur des Äthers gerührt. Schließlich wird der gesamte Äther im Vakuum abgezogen, 35o ml abs. Benzol zugegeben und weitere 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach Stehen über Nacht hydrolysiert man mit Eis, neutralisiert mit halbconc. HCl, trennt die Schichten und äthert die wässrige Phase mehrfach aus. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit wenig Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und über eine 3o cm Raschigkolonne fraktioniert.

Kp_{15}: 13o - 131°C Lit.[81] Kp_{14}: 124 - 125°C

Ausbeute: 62 % d.Th.

Analyse: s. Tabelle 8

5-Phenyl-pentanol-(1)

wird analog 4-Phenyl-butanol-(1) aus (3-Brompropyl)-benzol und Äthylenoxid in einer Grignard-Reaktion dargestellt.

Kp_{12}: 142 - 143°C Lit.[82] Kp_{11}: 133 - 144°C

Ausbeute: 43 % d.Th.

Analyse: s. Tabelle 8

6-Phenyl-hexanol-(1), 7-Phenyl-heptanol-(1) und 8-Phenyl-octanol-(1)

erhält man in sehr guten Ausbeuten nach der Methode von C r o m b i e und H a r p e r [52]. Es wurde eine Vorschrift von C o l l i n s und D a v i s [83] ohne größere Abänderung übernommen. In einer Grignard-Reaktion wird frisch hergestelltes 2,3-Dichlor-tetrahydropyran mit Benzylmagnesiumbromid (bzw. den entsprechenden Mg-Bromiden des (2-Bromäthyl)-benzol, bzw. des (3-Brompropyl)-benzol) alkyliert; der Pyranring wird dann anschließend mit Na in Äther gespalten und der entstehende (cis/trans)-Phenyl-alken-4-ol-(1) mit Raney-Nickel zum gesättigten ω-Phenyl-alkohol hydriert. In Tabelle 7 sind einige Eigenschaften der Zwischen- und Endprodukte zusammengestellt; Tabelle 8 enthält die Analysen der dargestellten unverzweigten ω-Phenylalkohole.

Tabelle 7

Verbindung	a) Kp : (torr) b) Kp : (torr) Lit.[83]	n_D : gef. n_D : Lit.[83]
(cis/trans)-6-Phenyl-hexen-4-ol-(1)	a) 156 - 159° (11) b) 152 - 157° (1o)	n_D^{25}: 1,5334 n_D^{12}: 1,5334
(cis/trans)-7-Phenyl-hepten-4-ol-(1)	a) 12o - 121° (o.2) b) 1oo - 1o5° (o.o3)	n_D^{25}: 1,5219 n_D^{8} : 1,526o
(cis/trans)-8-Phenyl-octen-4-ol-(1)	a) 14o - 141° (o.7) b) 19o - 194° (15)	n_D^{25}: 1,518o n_D^{19}: 1,524o

Tabelle 7
(Fortsetzung)

Verbindung	a) Kp: (torr) b) Kp: (torr) Lit.[83]	n_D : gef. n_D : Lit.[83]
6-Phenyl-hexanol-(1)	a) 116 - 117° (o.8) b) 157 - 167° (13)	n_D^{25} : 1,51o8 n_D^{25} : 1,4875
7-Phenyl-heptanol-(1)	a) 121 - 123° (o.2) b) 125 - 135° (o.o2)	n_D^{25} : 1,5o72 n_D^{-} : 1,5135
8-Phenyl-octanol-(1)	a) 125 - 126° (o.35) b) 185 - 189° (12)	n_D^{25} : 1,5o61 n_D^{19} : 1,5o8o

Tabelle 8

Verbindung	Brutto-formel	MG	Analysen ber.	Analysen gef.
4-Phenyl-butanol-(1)	$C_{1o}H_{14}O$	15o,22	79,95 % C 9,39 % H	79,8o % C 9,51 % H
5-Phenyl-pentanol-(1)	$C_{11}H_{16}O$	164,25	8o,44 % C 9,82 % H	8o,17 % C 9,84 % H
6-Phenyl-hexanol-(1)	$C_{12}H_{18}O$	178,28	8o,85 % C 1o,17 % H	8o,63 % C 1o,13 % H
7-Phenyl-heptanol-(1)	$C_{13}H_{2o}O$	192,3o	81,12 % C 1o,48 % H	81,3o % C 1o,35 % H
8-Phenyl-octanol-(1)	$C_{14}H_{22}O$	2o6,33	81,5o % C 1o,74 % H	81,32 % C 1o,74 % H

5.1.3.2. 2-Methyl-4-phenyl-butanol-(1)

(2-Phenyl-äthyl)-malonsäurediäthylester [84]

wird durch Alkylierung von 1 Mol Na-Malonsäurediäthylester mit 1 Mol (2-Bromäthyl)-benzol dargestellt.

$Kp_{0,2}$: 13o - 131°C Lit.[84] Kp_2: 142 - 143°C

Ausbeute: 72 % d.Th.

Methyl-(2-Phenyl-äthyl)-malonsäurediäthylester [85]

6o g (o,227 Mol) (2-Phenyl-äthyl)-malonsäurediäthylester (als Na-Salz) werden mit 34 g (o,227 Mol) Methyljodid durch fünfstündiges Erwärmen auf 6o°C in abs. Benzol alkyliert. Bei der Zugabe des Methyljodides muß gekühlt werden. Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgt wie üblich.

$Kp_{0,1}$: 118 - 12o°C Lit.[85] Kp_{12}: 182 - 184°C

Ausbeute: 53,7 g (85 % d.Th.)

2-Methyl-4-Phenyl-buttersäure [85]

53,6 g (o,193 Mol) Methyl-(2-Phenyl-äthyl)-malonsäurediäthylester werden wie bei 2-n-Propyl-caprylsäure beschrieben verseift und decarboxyliert.

$Kp_{0,2}$: 123 - 124°C Lit.[85] Kp_{11}: 167°C

Ausbeute: 27,9 g (82 % d.Th.)

2-Methyl-4-phenyl-butanol-(1)[86]

15,2 g (o,o85 Mol) 2-Methyl-4-phenyl-buttersäure werden mit Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt ($Kp_{0,3}$: 87°C; Ausbeute: 9,8 g = 58 % d.Th.), dieses wird mit $LiAlH_4$ wie bei 2-n-Propyl-octanol-(1) beschrieben zum Alkohol reduziert.

$Kp_{0,1}$: 81,5°C Lit.[86] Kp_{18}: 145 - 148°C

n_D^{25}: 1,5198

Ausbeute: 5,2 g (63 % d.Th.)

Analyse: ber. für $C_{11}H_{16}O$ MG : 164,25

ber. 8o,44 % C gef. 8o,37 % C

ber. 9,82 % H gef. 9,57 % H

5.1.3.3. 2-Äthyl-4-phenyl-butanol-(1)

Äthyl-(2-Phenyl-äthyl)-malonsäurediäthylester [84]

Die Alkylierung des Natrium-salzes von (2-Phenyl-äthyl)-malonsäurediäthylester mit Äthylbromid wird am besten in abs. Benzol durchgeführt (9 h bei 8o°C).

$Kp_{1,5}$: 15o - 151°C Lit.[84] Kp_2: 148 - 15o°C

Ausbeute: 83 % d.Th.

2-Äthyl-4-phenyl-buttersäure

Äthyl-(2-Phenyl-äthyl)-malonsäurediäthylester wird durch mehrstündiges Erhitzen mit äthanolischer KOH verseift. Das Rohprodukt der Verseifung wird lo h auf 176 - 18o°C erhitzt (Decarboxylierung) und anschließend im Vakuum destilliert.

$Kp_{o,15}$: 12o - 122°C

Ausbeute: 66,5 % d.Th.

2-Äthyl-4-phenyl-butanol-(1)

15,8 g (o,o82 Mol) 2-Äthyl-4-phenyl-buttersäure werden mit Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt ($Kp_{o,o5}$: 82 bis 83°C; Ausbeute: 13,8 g = 79 % d.Th.) und anschließend mit $LiAlH_4$, wie mehrfach beschrieben, zum Alkohol reduziert.

$Kp_{o,o6}$: 88 - 89°C n_D^{25} : 1,5128

Ausbeute: 5,6 g (49 % d.Th.)

Analyse: ber. für $C_{12}H_{18}O$ MG : 178,28

ber. 8o,85 % C gef. : 8o,82 % C

ber. lo,17 % H gef. : lo,14 % H

5.1.3.4. 2-n-Propyl-4-phenyl-butanol-(1) = (2-Phenyl-äthyl)-pentanol-(1)

Propyl-(2-Phenyl-äthyl)-malonsäurediäthylester

55,7 g (o,21 Mol) (2-Phenyl-äthyl)-malonsäurediäthylester (Na-Salz) werden mit 3o,5 g (o,247 Mol) 1-Brompropan in Diäthyl-carbonat als Reaktionsmedium wie bei 2-Isopropyl-

octanol-(1) beschrieben alkyliert (16 h bei 105°C).
$Kp_{0,03}$: 129 - 130°C
Ausbeute: 55,2 g (90 % d.Th.)

2-Propyl-4-phenyl-buttersäure = (2-Phenyl-äthyl)-valeriansäure
54,9 g (0,18 Mol) Propyl-(2-Phenyl-äthyl)-malonsäurediäthylester werden mit äthanolischer KOH zur freien Malonsäure verseift, welche ohne weitere Reinigung sofort decarboxyliert wird.
$Kp_{0,05}$: 135 - 136°C
Ausbeute: 29,8 g (81 % d.Th.)

2-Propyl-4-phenyl-butanol-(1) = (2-Phenyl-äthyl)-pentanol-(1)
17,1 g (0,083 Mol) 2-Propyl-4-phenyl-buttersäure werden mit Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt ($Kp_{0,4}$: 103°C; Ausbeute: 14,8 g = 79 % d.Th.) und anschließend mit $LiAlH_4$, wie mehrfach beschrieben, zum Alkohol reduziert.
$Kp_{0,13}$: 104°C n_D^{25} : 1,5086
Ausbeute: 7,2 g (57 % d.Th.)
Analyse: ber. für $C_{13}H_{20}O$ MG : 192,30
ber. 81,19 % C gef. : 81,00 % C
ber. 10,48 % H gef. : 10,38 % H

5.1.3.5. 2-Isopropyl-4-phenyl-butanol-(1)

Isopropyl-(2-Phenyl-äthyl)-malonsäurediäthylester
60 g (0,227 Mol) (2-Phenyl-äthyl)-malonsäurediäthylester werden wie bei 2-Isopropyl-octanol-(1) beschrieben mit 32,1 g (0,260 Mol) 2-Brompropan in Diäthylcarbonat als Reaktionsmedium alkyliert (20 h bei 105°C),
$Kp_{0,05}$: 130 - 131°C
Ausbeute: 51,4 g (74 % d.Th.)

2-Isopropyl-4-phenyl-buttersäure

51,4 g (o,17 Mol) Isopropyl-(2-phenyl-äthyl)-malonsäurediäthyl-ester werden mit äthanolischer KOH verseift. Die freie Malonsäure decarboxyliert bei lo-stündigem Erhitzen auf 17o - 18o°C.

$Kp_{o,o6}$: 134 - 135°C
Ausbeute: 28,5 g (83 % d.Th.)

2-Isopropyl-4-phenyl-butanol-(1)

19 g (o,o92 Mol) 2-Isopropyl-4-phenyl-buttersäure werden mit Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt ($Kp_{o,o6}$: 95°C; Ausbeute: 14,5 g = 7o % d.Th.), welches mit $LiAlH_4$ in üblicher Weise zum Alkohol reduziert wird.

$Kp_{o,o6}$: 9o - 91°C n_D^{25} : 1,5o59
Ausbeute: 6,6 g (53 % d.Th.)
Analyse: ber. für $C_{13}H_{2o}O$ MG : 192,3o
ber. 81,19 % C gef. : 81,12 % C
ber. lo,48 % H gef. : lo,35 % H

5.1.3.6. 3-Isopropyl-4-phenyl-butanol-(1)

(1-Isopropyl-2-phenyl-äthyl)-malonsäurediäthylester

wird aus 6o g (o,281 Mol) Isobutyliden-malonsäurediäthylester und 49,2 g (o,29 Mol) Benzylbromid in einer Grignard-Reaktion analog (1-Isopropyl-hexyl)-malonsäurediäthylester dargestellt.

$Kp_{o,4}$: 142 - 145°C
Ausbeute: 59,5 g (68 % d.Th.)

3-Isopropyl-4-phenyl-buttersäure

Darstellung aus 59,1 g (o,195 Mol) (1-Isopropyl-2-phenyl-äthyl)-malonsäurediäthylester analog 2-Isopropyl-4-phenyl-buttersäure.

$Kp_{o,4}$: 137 - 139°C
Ausbeute: 28,3 g (72 % d.Th.)

3-Isopropyl-4-phenyl-butanol-(1)

15 g (o,o73 Mol) 3-Isopropyl-4-phenyl-buttersäure werden in das Säurechlorid überführt (Thionylchlorid) ($Kp_{0,6}$: 1o7 bis 1o9°C; Ausbeute: 9,5 g = 58 % d.Th.). Die Reduktion des Säurechlorides mit $LiAlH_4$ in üblicher Weise (s.o.) führt zum Alkohol.

$Kp_{0,05}$: 87 - 88°C
Ausbeute: 5,9 g (73 % d.Th.)

Analyse:	ber. für $C_{13}H_{2o}O$	MG : 192,3o
	ber. 81,19 % C	gef. : 8o,97 % C
	ber. 1o,48 % H	ber. : 1o,4o % H

5.1.4. Aldehyde

5.1.4.1. Durch katalytische Dehydrierung der Alkohole in der Gasphase

Es wird eine Dehydrier-Apparatur [87] für hochsiedende Alkohole verwendet; in das Kontaktrohr von 5o cm Länge füllt man einen Silberkatalysator, der nach folgender Vorschrift herzustellen ist:
Bimssteinkörner werden mit Silbernitrat bedeckt; nach guter Durchtränkung der Körner fällt man durch Zugabe der äquimolaren Mengen Formaldehyd und KOH Schwammsilber aus. Man filtriert, wäscht mit dest. Wasser bis zur Chloridfreiheit des Filtrates und trocknet 6 h bei 2oo°C im Trockenschrank.

Zur Füllung des Kontaktrohres darf nur grobkörniges Katalysatormaterial verwendet werden, sonst wird der Strömungswiderstand zu groß und infolge zu langer Verweilzeiten kommt es zur Verteerung des Kontaktes (Pyrolyse).
Die Dehydrierung der Alkohole der Octanolreihe wird im Vakuum durchgeführt (1o - 2o torr), Temperatur im von außen beheizten Kontaktrohr: 28o - 32o°C. Der Rücklauf in den Dest.-Kolben wird so reguliert, daß er etwa das 5 - 7fache des übergehenden Destillats beträgt.

Nach beendeter Dehydrierung (je nach eingesetzter Menge 3-6 h) wird das Destillat, welches meist noch 5 - 1o % Alkohol enthält, noch einmal fraktioniert destilliert - unter Stickstoff - bis gaschromatographisch einwandfreie Aldehydfraktionen erhalten werden.
Weitere Angaben sind Tabelle 9 zu entnehmen. Die relativ niedrigen Ausbeuten sind darauf zurückzuführen, daß die einsetzbaren Alkoholmengen für die Größe der verwendeten Apparatur zu klein waren.

5.1.4.2. Durch Reduktion von Carbonsäure-imidazoliden

Es wird in leichter Abwandlung der Vorschriften von S t a a b und Mitarb. [63) 88)] folgendermaßen verfahren:
o,11 Mol N.N'-Carbonyl-diimidazol [89)] werden in 3oo ml abs. Äther weitgehend gelöst, dann tropft man o,1 Mol der entsprechenden Carbonsäure zu und rührt 2 h bei Zimmertemperatur: man erhält - evtl. nach leichtem Erwärmen - eine klare Lösung.
Zur Beseitigung des bei der Imidazolid-Bildung entstehenden CO_2 legt man für kurze Zeit an die Apparatur ein schwaches Vakuum an, anschließend wird auf 0° bis -5°C abgekühlt und unter Stickstoff eine Lösung von o,o624 Mol $LiAlH_4$ in abs. Äther langsam zugetropft. Die Lösung wird zuvor durch 8-stündige Extraktion von Lithiumalanat im Soxhlet-Apparat gewonnen und jodometrisch nach F e l k i n [9o)] eingestellt. Nachdem die gesamte $LiAlH_4$ - Menge zugetropft ist - wobei ein voluminöser weißer Niederschlag [63)] ausfällt -, wird noch 3o Min. bei 0°C gerührt, anschließend vorsichtig mit Eiswasser hydrolysiert und mit kalter verd. H_2SO_4 (1o %ig) angesäuert. Man trennt die Schichten, äthert die wässrige Phase mehrfach aus, wäscht die vereinigten Ätherauszüge mit verd. $NaHCO_3$ - Lösung und Wasser säurefrei und trocknet über Na_2SO_4. Der Äther wird abgezogen und der Rückstand unter Stickstoff mehrfach fraktioniert destilliert, bis gaschromatographisch einwandfreie Aldehydfraktionen erhalten werden.

Tabelle 9

Aldehyd	Kp : °C (torr)	n_D^{25}	Fp der 2,4-DNPH	MG der 2,4-DNPH	% N der 2,4-DNPH	Ausbeuten +) I	II
2-n-Propyl-octanal	1oo - 1o2° (14)	1.4273	99,0°	35o,39	ber. 15,99 gef. 15,9o	39 %	38 %
2-Isopropyl-octanal	9o - 91° (1o)	1.4295	91,0°	35o,39	ber. 15,99 gef. 15,84	31 %	29 %
3-n-Propyl-octanal	44 - 45° (o,o5)	1.4318	63,5°	35o,39	ber. 15,99 gef. 16,17	-	67 %
3-Isopropyl-octanal	58 - 59° (o,3)	1.4342	89,5°	35o,39	ber. 15,99 gef. 16,o	-	6o %
4-Phenyl-butanal++)	111 - 112° (9,o)	1.522o	1o8,0°	328,34	ber. 17,o7 gef. 17,11	13 %	53 %
3-Isopropyl-4-phenyl-butanal	1o8 - 11o° (o,6)	1.5o13	92,5°	37o,43	ber. 15,13 gef. 15,21	-	24 %

+) Ausbeute I : Katalytische Dehydrierung der Alkohole in der Dampfphase
Ausbeute II : Reduktion von Carbonsäure-imidazoliden

++) Lit.[64] : Kp_{17}: 129 - 131°C

Weitere Angaben sind Tabelle 9 zu entnehmen; es konnten keine Versuche unternommen werden, optimale Ausbeuten durch Variation der Versuchsbedingungen zu erzielen.

Sämtliche Aldehyde wurden in Form ihrer 2,4-Dinitrophenyl-hydrazone (Tabelle: 2,4-DNPH) charakterisiert. Die 2,4-DNPH wurden mehrfach aus Äthanol oder Äthanol/Wasser umkristallisiert.

5.1.4.3. Aldehydderivate:

Die Derivate von n-Octanal, n-Nonanal und Zimtaldehyd wurden nach den üblichen Methoden [55] der präparativen organischen Chemie dargestellt.

Octanal-diäthylacetal
farblose, fast geruchlose Flüssigkeit
Kp_{10}: 96 - 97°C Lit.: Kp_{760}: 221 - 223°C [91]

Nonanal-diäthylacetal
farblose, fast geruchlose Flüssigkeit
Kp_{12}: 114 - 114,5°C Lit.: Kp_{20}: 130°C [92]

Zimtaldehyd-diäthylacetal
hellgelbliche, fast geruchlose Flüssigkeit
Kp_{11}: 138°C Lit.: Kp_{12}: 140 - 142°C [93]

Octanal-oxim
hellgelbliche Blättchen aus Äthanol
Fp : 56,5 - 57,0°C Lit.: 58 - 59°C [94]
Analyse: ber. für $C_8H_{17}NO$ MG : 143,23
ber. 9,77 % N gef.: 9,55 % N

Nonanal-oxim
farblose Blättchen aus Äthanol
Fp : 63,5°C Lit.: 64°C [92]
Analyse: ber. für $C_9H_{19}NO$ MG : 157,26
ber. 8,90 % N gef.: 8,83 % N

trans-Zimtaldehyd-anti-oxim

gelbliche Nadeln aus Äthanol

Fp : 135,5°C Lit.: 136°C [95]

Analyse: ber. für C_9H_9NO MG : 147,18

ber. 9,51 % N gef.: 9,42 % N

Octanal-semicarbazon

farblose, glänzende Blättchen aus Methanol/Wasser

Fp : 97°C Lit.: 98°C [96]

Analyse: ber. für $C_9H_{19}N_3O$ MG : 185,28

ber. 22,67 & N gef.: 22,75 % N

Nonanal-semicarbazon

farblose Kristalle aus Methanol/Wasser

Fp : 98,5°C Lit.: 1oo°C [97]

Analyse: ber. für $C_{1o}H_{21}N_3O$ MG : 199,3o

ber. 21,1o % N gef.: 2o,81 % N

Zimtaldehyd-semicarbazon

hellgelbliche Nadeln aus Äthanol

Fp : 215°C Lit.: 214 - 215°C [98]

Analyse: ber. für $C_{1o}H_{11}N_3O$ MG : 189,22

ber. 22,21 % N gef.: 22,o5 % N

Octanal-thiosemicarbazon

farblose Kristalle aus Äthanol/Wasser

Fp : 96,5°C Lit.: 97°C [99]

Analyse: ber. für $C_9H_{19}N_3S$ MG : 2o1,34

ber. 15,93 % S gef.: 15,8o % S

ber. 2o,9o % N gef.: 2o,63 % N

Nonanal-thiosemicarbazon

hellgelbe, fettige Blättchen aus Äthanol/Wasser

Fp : 78°C Lit.: 79°C [99]

Analyse: ber. für $C_{1o}H_{21}N_3S$ MG: 215,37

ber. 14,89 % S gef.: 14,9o % S

ber. 19,51 % N gef.: 19,47 % N

Zimtaldehyd-thiosemicarbazon

hellgelbe Nadeln aus Äther

Fp : 139°C Lit.: 139°C (wasserfrei) [1oo]

Analyse: ber. für $C_{1o}H_{11}N_3S$ MG : 2o5,29

ber. 15,58 % S gef.: 15,25 % S

ber. 2o,47 % N gef.: 2o,5o % N

5.2. Umsatzraten mit Leber-Alkoholdehydrogenase

5.2.1. Alkohole

Die Umsatzgeschwindigkeiten der verschiedenen Alkohole mit Pferdeleber-Alkoholdehydrogenase (L-ADH) wurden in einem Gesamt-Testvolumen von 3 ml bei 25°C und folgenden Konzentrationen bestimmt:

Substrat (Alkohole)	$6.6 \times 1o^{-4}$ M/l
NAD	$8.o \times 1o^{-4}$ M/l
Leber-ADH	$8.o \times 1o^{-8}$ M/l
o,1 m Glycin/NaOH-Puffer	(pH : 9,5o)
enthaltend ca. $3 \times 1o^{-3}$ M/l	Semicarbazid

Die zeitliche Änderung der Substratkonzentration ließ sich durch Extinktionsmessung bei 366 mμ (NADH) in einem Eppendorf-Photometer mit angeschlossenen Schreiber graphisch verfolgen. Obwohl auf Grund der Konzentrationen von Substrat und Coenzym, sowie der Anwesenheit von Semicarbazid (s.o.), zumindest für den Beginn der enzymatischen Reaktion eine Kinetik O. Ordnung erwartet werden sollte, waren schon nach wenigen Sekunden die meisten der resultierenden Umsatzkurven so stark gekrümmt, daß sich eine exakte Ermittlung der Anfangsgeschwindigkeiten als sehr schwierig erwies. Es wurde daher lediglich der jeweilige Gesamtumsatz Substrat in den ersten 3 Minuten bestimmt und auf den Umsatz von Äthanol unter gleichen Bedingungen bezogen. Die so erhaltenen Werte sollten, obwohl vielleicht weniger aussagekräftig als Anfangs-

geschwindigkeiten (vgl. z.B. W i n e r [65]) oder kinetische Konstanten (T s a i [66]), für unsere Fragestellung nach den r e l a t i v e n Umsatzgeschwindigkeiten mit Alkohol-Dehydrogenase vollkommen ausreichend sein.
Die in Tabelle 1 und den Abb. 2 bis 4 dargestellten Umsatzraten sind Mittelwerte zweier Meßreihen zu je 2 Messungen pro Verbindung. Die Abweichungen der Einzelergebnisse vom Mittelwert betrugen für die reaktionsfähigeren Alkohole (Umsatzraten > o,7o) höchstens ± 5 %, für die langsamer umgesetzten Alkohole (Umsatzraten < o,7o) bis zu ± lo %.

Herstellung der L-ADH-Lösung:

o,3 ml L-ADH-Kristallsuspension (Boehringer & Söhne GmbH Mannheim), enthaltend lo % an Äthylalkohol, werden 1 Min. bei 3.ooo g in der Kälte zentrifugiert; nach vorsichtigem Absaugen des Überstandes werden die Kristalle bei 0°C in o,3 ml Phosphatpuffer (o,1 m; pH : 7,o) gelöst und der Proteingehalt durch Extinktionsmessung bei 28o mμ ermittelt (ε_{28o} = 3.54 x lo^4 cm^2/Mol; MG: 84.ooo). In dieser Lösung sind noch Spuren von Äthanol vorhanden: sie werden durch 6o-minütige Vorinkubation des Testansatzes o h n e den zu messenden Alkohol beseitigt (ΔE_{366}/Min. ⟶ 0). Der Start der eigentlichen Meßreaktion erfolgt anschließend durch Zusatz einer 5 x lo^{-3} molaren Substratlösung.

5.2.2. Aldehyde

Die Umsatzraten der Aldehyde wurden in analoger Weise durch Messung der Abnahme der Extinktion bei 366 mμ bestimmt. Auch hier sind unter den Reaktionsbedingungen schon nach 3o bis 6o Sek. die Abweichungen vom linearen Verlauf der Reaktion meist so groß, daß eine Ermittlung der Anfangsgeschwindigkeit mit erheblichen Fehlern behaftet wäre. Die in der ersten

Minute umgesetzte Substratmenge wurde unter folgenden Bedingungen gemessen (bei 25°C; Gesamt-Testvolumen: 3 ml):

Substrat (Aldehyde)	5.0×10^{-5} M/l
NADH	4.0×10^{-5} M/l
Leber-ADH	8.2×10^{-9} M/l

1/15 m Phosphatpuffer "Sörensen"; pH: 6.92

Die Meßreaktion wurde durch Zugabe des Enzyms gestartet; eine Vorinkubation der Enzymlösung mit Coenzym - wie bei der Ermittlung der Alkohol-Umsatzraten - war hier nicht erforderlich. Die in Tabelle 2 angegebenen Umsatzraten sind Mittelwerte aus mindestens 6 Messungen. Die Abweichung der Einzelergebnisse vom Mittelwert überstieg nicht $\pm$ 4 %.

5.3. In-vitro-Versuche an Ehrlich-Ascites-Tumorzellen

5.3.1. Einbau radioaktiv markierter Substanzen

Die Einbauraten von ^{14}C-Thymidin, ^{14}C-Uridin und ^{14}C-Leucin in Ascites-Tumorzellen unter dem Einfluß der Alkohole und Aldehyde wurden nach dem von W e i t z e l und Mitarb. [72] beschriebenen Verfahren ermittelt. Um eine Verflüchtigung der Substanzen während der Inkubationszeit als Fehlerquelle auszuschließen, wurden die Ansätze stets verschlossen. Bei zu hohen Konzentrationen der zu testenden Verbindungen wurde häufig eine Aggregation der Zellen beobachtet; in solchen Fällen wurde die Konzentration beim nächsten Versuch herabgesetzt. Die Dosierung der Substanzen erfolgte mit einer Mikrosyringe direkt in das Inkubationsgefäß.

5.3.2. Metabolitpermeation

10 ml einer Ehrlich-Mäuse-Ascites-Carcinom-Zellen Suspension - gewonnen in üblicher Weise durch 1:10 Verdünnung (Zellzahl 10 - 20 x 10^6/ ml) mit heparinisiertem Phosphatpuffer [101] - werden mit der zu prüfenden Substanz 100 (oder 70) Minuten

bei 37°C vorinkubiert. Nach weiterer 2o-minütiger Inkubation von je 1 ml dieser Suspension mit je o.1 µC verschiedener ^{14}C-markierter Nucleoside wird mit eiskalter Ringer-Lösung gestoppt, bei niedriger Tourenzahl abzentrifugiert (0°C) und noch einmal gewaschen. Der Zellrückstand wird mit 1 ml eiskalter 5 %-iger Trichloressigsäure aufgewirbelt, 3o Min. bei 0°C belassen und hochtourig abzentrifugiert. Anschließend werden o,5 ml des ("säurelöslichen") Überstandes in 15 ml Dioxan-Scintillator [1o2)] pipettiert und die Aktivität im Packard Tri-Carb (Modell 3oo3) bestimmt.

5.3.3. Kinasen

Zur Untersuchung der Beeinflussung von Nucleosidkinasen durch cytostatisch wirksame Substanzen kann man prinzipiell wie in Kap. 5.3.2. (vorstehend) verfahren und anschließend die in der säurelöslichen Fraktion enthaltenen Nucleoside und Nucleotide dünnschichtchromatographisch auf Polyäthylenimin-imprägnierten Cellulose-Schichten trennen. Allerdings müssen die Ascites-Tumorzellen hierbei mit ^{14}C-markierten Nucleosiden hoher spezifischer Aktivität inkubiert werden, damit im Endeffekt ausreichende Mengen an Radioaktivität auf den Chromatogrammen zur Auszählung im Radiochromatogramm-Scanner kommen können. Die Aufarbeitung der säurelöslichen Fraktion und die dünnschichtchromatographische Trennung erfolgt wie bei W e i t z e l und Mitarb. [73)] beschrieben.

Für anregende Diskussionen und Unterstützung bei der Durchführung der Einbauversuche danke ich den Herren Dr. A. Jung und Dr. B. Athen vom Isotopenlabor des Physiologisch-Chemischen Institutes der Universität Tübingen.

5.4. Ganztierversuche

Die Therapieversuche am Ehrlich-Ascites-Tumor der Maus wurden nach der Methode von W e i t z e l und Mitarb. [72)]

an Mäusen des N.M.R.I.-Stammes durchgeführt:

1. Tag: Inokulation des Ascites-Tumors i.p.
2.-1o.Tag: Therapie mit o,5 ml Substanz-Suspension (s.u.) bzw. o,5 ml Ringer-Lösung (Kontrolle) pro Tag i.p.
11. Tag: Tötung der Tiere und Bestimmung der Ascitesmenge

Substanz-Suspension:
Alkohole und Aldehyde wurden durch Ultraschallbehandlung in Ringer-Lösung suspendiert, unter Zusatz von 2 - 3 Tr. einer 1:1o Verdünnung von "Prästabit-Öl V" (Chem. Fabrik Stockhausen und Cie., Krefeld).
Die Therapieversuche an soliden Tumoren der Ratte wurden nach der Methode von W e i t z e l und Mitarb. [1o3] durchgeführt.

Frau Eva Hofmann vom Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen danke ich für die Ausführung der Versuche an Tumortieren.

6. Zusammenfassung

Die Darstellung mehrerer bisher unbekannter, verzweigter Alkohole (Hauptkettenlänge C_5 - C_8) und Aldehyde (Hauptkettenlänge C_8) sowie einer Reihe von ω-phenyl-substituierten Alkoholen wurde beschrieben. Ihre biologischen Eigenschaften, insbesondere ihre cytostatischen Effekte, wurden in verschiedenen Systemen untersucht.

Bei der Ermittlung der Umsatzraten der Verbindungen mit Leber-Alkoholdehydrogenase (ADH) ergab sich erwartungsgemäß eine deutliche Abhängigkeit von der Hauptkettenlänge sowie von Größe und Ort einer eingeführten Verzweigung: n-propyl-substituierte Alkohole wurden langsamer als isopropyl-, äthyl- oder methyl-verzweigte von ADH umgesetzt; α-substituierte Alkohole reagierten weniger rasch als ß-substituierte. Analoges gilt für die Aldehyde in der umgekehrten Reaktion.

Die in-vitro-Versuche mit ^{14}C-markiertem Thymidin, Uridin und Leucin an Ascites-Tumorzellen zeigten, insbesondere für die Alkohole, eine völlig gleichmäßige Senkung aller Einbauraten: auch hier wiederum in Abhängigkeit von der Kettenlänge. Zumindest die Alkohole besitzen also keine spezifischen Angriffspunkte in DNS-, RNS- oder Protein-Biosynthese. Nucleosid-Permeationsversuche sprechen für den vermuteten Angriff der Alkohole an der Zellmembran.

Die cytostatische Wirksamkeit der untersuchten verzweigtkettigen Alkohole war bei den Therapieversuchen am Ehrlich-Ascites-Carcinom der Maus stark ausgeprägt und gegenüber der Wirksamkeit des unverzweigten Octanols deutlich erhöht. Die Zunahme der Effekte ist vermutlich nicht auf den nachweislich verlangsamten Abbau (s.o.), sondern auf die Vergrößerung des lipophilen Anteils im Molekül zurückzuführen. Alle Aldehyde zeigten in vivo eine wesentlich geringere cytostatische Aktivität als die ihnen entsprechenden Alkohole. Das Wachstum solider Tumoren der Ratte wurde von beiden Verbindungsklassen kaum gehemmt.

7. Literaturverzeichnis

1. L.C. Strong,
   Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N.Y.) 30, 386 (1932)

2. G. Weitzel und Mitarb.: unveröffentlicht

3. M. Abercrombie, E.J. Ambrose,
   Cancer Res. 22, 525 (1962)

4. D.F.H. Wallach,
   Proc. nat. Acad. Sci. USA 61, 868 (1968)

5. H. Rubin,
   Symp., Soc. Develop. Biol. 25, 315 (1966)

6. C.D. Cone jr.,
   Cancer Res. 28, 2155 (1968)

7. C.D. Cone jr.,
   J. Theoret. Biol. 22, 365 (1969)

8. P. Emmelot in: Molecular Pharmacology, II
   ed.: E.J. Ariens, Academic Press (N.Y., London) (1964)

9. G. Weitzel,
   Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 288, 174 (1951)

10. G. Weitzel, A.-M. Fretzdorff, S. Heller, E. Graeser,
    Kolloid - Z. 127, 110 (1952)

11. I.A. Kamil, J.N. Smith, R.T. Williams,
    Biochem. J. 53, 129 (1953)

12. R.T. Williams: Detoxication mechanisms, 2. Ausg.
    Chapman & Hall, London (1959)

13. I.A. Kamil, J.N. Smith, R.T. Williams,
    Biochem. J. 53, 137 (1953)

14. P.E. Verkade, J. van der Lee,
    Biochem. J. 28, 31 (1934)

15. G. Weitzel,
    Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 287, 254 (1951)

16. K. Wakabayashi, N. Shimazono,
Biochim. biophysica Acta 7o, 132 (1963)

17. F. Knoop,
Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 6, 15o (19o4)
Straßburg

18. F. Hauschild: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie
2. Aufl., VEB Thieme (Leipzig) (196o)

19. J. Mardones: The alcohols. In: Physiological Pharmacology
Vol.I., p. 99 - 153, ed.: W.S. Root & F.G. Hofmann
Academic Press (New.York) (1963)

2o. H. Welch, G.G. Slocum,
J. Lab. clin. Med. 28, 144o (1943)

21. H.P. Rang,
Brit. J. Pharmacol. 15, 185 (196o)

22. R. Zahradnic,
Arch. intern. Pharmacodynam. Thérap. 135, 311 (1962)

23. Ch. Richet,
C.R. hebd. Séances Acad. Sci. 54, 775 (1893)

24. H.H. Meyer,
Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol.
42, 119 (1899)

25. E. Overton, Studien über die Narkose, Fischer (Jena) 19o1

26. J. Traube,
Pflügers Arch. ges. Physiol. 1o5, 541 (19o4)

27. O. Warburg,
Biochem. Z. 119, 134 (1921)

28. J. Ferguson,
Proc. Roy. Soc. Ser. B., 127, 387 (1939)

29. F. Brink, J.M. Posternak,
J. cellular comparat. Physiol. 32, 211 (1948)

30. L.J. Mullins,
Chem. Reviews 54, 289 (1954)

31. L. Pauling,
Science (New York) 134, 15 (1961)

32. S.L. Miller,
Proc. nat. Acad. Sci. USA 47, 1515 (1961)

33. P.G. Waser,
Arzneimittelforsch. 19, 260 (1969)

34. J.A. Clements, K.M. Wilson,
Proc. nat. Acad. Sci. USA 48, 1008 (1962)

35. A.D. Bangham, M.M. Standish, N. Miller,
Nature 208, 1295 (1965)

36. D. Richter, Biochem. J. 31, 2022 (1937)

37. E. Skog,
Acta pharmacol. toxicol. (Köbenhavn) 6, 299 (1950)

38. A. Owe-Larsson, E. Skog,
Acta pharmacol. toxicol. (Köbenhavn) 7, 220 (1951)

39. C. Wingard, P. Hitchcock, R.S. Teague,
Arch. intern. Pharmacodynam. Thérap. 102, 85 (1955)

40. R. Brossmer, W. Brandeis, K. Kramps,
Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 342, 1241 (1968)

41. P.G.W. Plagemann,
Biochim. biophysica Acta 155, 202 (1968)

42. L.C. Strong,
Science (New York) 87, 144 (1938)

43. L.C. Strong, L.F. Whitney,
Science (New York) 88, 111 (1938)

44. L.C. Strong,
Amer. J. Cancer 35, 401 (1939)

45. L.C. Strong,
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 43, 634 (1940)

46. E. Boyland, E.H. Mawson,
Biochem. J. 32, 1982 (1938)

47. E. Boyland,
Biochem. J. 34, 1196 (194o)

48. F. Garai,
Cancer Res. 1, 144 (1941)

49. J. Solomides, E. Ronsin
Rev. ann. chimotherap. et prophylaxie cancer 1, 11 (1953)
ref. in C.A. 53, 35o2 f (1959)

5o. C. Romano, F.H. Meyers, H.H. Anderson,
Arch. intern. Pharmacodynam. Thérap. 99, 378 (1954)

51. F.S. Prout, J. Cason,
J. org. Chemistry 14, 132 (1949)

52. L. Crombie, S.H. Harper,
J. chem. Soc. (London) 195o, 17o7, 1714

53. B.J. Meakin, F.R. Mumford, E.R. Ward,
J. Pharmacy Pharmacol. 11, 54o (1959)

54. V.H. Wallingford, M.A. Thorpe, A.H. Homeyer,
J. Amer. chem. Soc. 64, 58o (1942)

55. Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie
Band VII/1, Thieme-Verlag (Stuttgart) (1954)

56. R. Oppenauer, H. Oberrauch, C.A. 44, 3871 (195o)

57. H. Oberrauch,
Dissertation Innsbruck (1948)

58. Th. Bersin,
Angew. Chem. 53, 266 (194o)

59. A. Lauchenauer, H. Schinz,
Helv. chim. Acta 32, 1265 (1949)

6o. F. Weygand, G. Eberhardt, H. Linden, F. Schäfer, I. Eigen,
Angew. Chem. 65, 525 (1953)

61. G. Wittig, P. Hornberger,
Liebigs Ann. Chem. 577, 11 (1952)

62. W. Ried, F.J. Königstein,
Liebigs Ann. Chem. 622, 37 (1959)

63. H.A. Staab, H. Bräunling,
Liebigs Ann. Chem. 654, 119 (1962)

64. J. von Braun, O. Kruber,
Chem. Ber. 45, 384 (1912)

65. A.D. Winer,
Acta chem. scand. 12, 1695 (1958)

66. C.S. Tsai,
Canad. J. Biochem. Physiol. 46, 381 (1968)

67. A.D. Winer, H. Theorell,
Acta chem. scand. 14, 1729 (1960)

68. J.M.H. Graves, A. Clark, H.J. Ringold,
Biochemistry 4, 2655 (1965)

69. H. Theorell, J.S. Mc Kinley Mc Kee,
Acta chem. scand. 15, 1834 (1961)

70. K. Dalziel, F.M. Dickinson,
Biochem. J. 100, 34 (1966)

71. D. Palm, T. Fiedler, D. Ruhrseitz,
Z. Naturforsch. 23, 623 (1968)

72. G. Weitzel, F. Schneider, A.-M. Fretzdorff, J. Durst,
W.-D. Hirschmann,
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 348, 433 (1967)

73. G. Weitzel, F. Schneider, W.-D. Hirschmann, J. Durst,
R. Thauer, H. Ochs, D. Kummer,
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 348, 443 (1967)

74. D. Lester, W.Z. Keokosky, F. Felzenberg,
Quart. J. Stud. Alcohol, Part. A. 29, 449 (1968)

75. J. Hald, E. Jacobsen,
Acta pharmacol. toxicol. (Köbenhavn) 4, 3o5 (1948)

76. L.P. Kalinichenko, M.L. Khristova, S.E. Shnol,
Mitokhondrii, Strukt. Funkts. Mater. Simp. (Moskau)
p. 48 (1965)
ref. in C.A. 66, 68 m (1967)

77. C.T. Beer, J.H. Quastel,
Canad. J. Biochem. Physiol. 36, 531 (1958)

78. Y. Imai, R. Sato,
Eur. J. Biochem. 1, 419 (1967)

79. Y. Ichikawa, T. Yamano;
Biochim. biophysica Acta 147, 518 (1967)

8o. A.C. Cope, C.M. Hofmann, C. Wyckoff, E. Hardenbergh,
J. Amer. chem. Soc. 63, 733, 3452 (1941)

81. R. Kitaoka,
Nippon Kagaku Zasshi 78, 1594 (1957)
ref. in C.A. 54, 1263 b (196o)

82. S. Oae, C.A. van der Werf,
J. Amer. chem. Soc. 75, 5o37 (1953)

83. R.F. Collins, M. Davis,
J. chem. Soc. (London) 1961, 1863

84. A.W. Dox,
J. Amer. chem. Soc. 46, 2844 (1924)

85. G. Schröter, L. Lichtenstadt, D. Irineu,
Chem. Ber. 51, 1599 (1918)

86. J. von Braun, G. Kirschbaum,
Chem. Ber. 47, 263 (1914)

87. Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie
Band VII/1, p. 162, Thieme-Verlag (Stuttgart) (1954)

88. H.A. Staab, M. Lüking, F.H. Dürr,
Chem. Ber. 95, 1275 (1962)

89. H.A. Staab, K. Wendel,
Chem. Ber. 93, 2910 (1960)

90. H. Felkin,
Bull. Soc. chim. France 1951, 347

91. E.E. Blaise,
Bull. Soc. chim. France (3) 31, 492 (1904)

92. P. Bagard,
Bull. Soc. chim. France (4) 1, 352 (1907)

93. L. Claisen,
Chem. Ber. 31, 1017 (1898)

94. C.C. De Witt, F. von Batchelder,
J. Amer. chem. Soc. 61, 1250 (1939)

95. Patwardhan, Deshapande,
J. Indian chem. Soc. 21, 135 (1944)

96. C. Harries, K. Oppenheim,
Chem. Zentr. 1916, II, 993

97. C. Harries, H.O. Türk,
Chem. Ber. 40, 2756 (1907)

98. L.J. Andrews, S.L. Linden,
J. Amer. chem. Soc. 69, 2091 (1947)

99. M. Prostenik, N.Z. Stanacev, M. Munk-Weinert,
Croat. chem. Acta 34, 1 (1962)
ref. in C.A. 57, 7910 e (1962)

100. J.M. Heilbron, H.E. Hudson, D.M. Huish,
J. chem. Soc. (London) 123, 2276 (1923)

101. E.M. Martin, J. Malec, S. Sved, T.S. Work,
Biochem. J. 80, 585 (1961)

102. J. Elovson, Biochim. biophysica Acta 84, 275 (1964)

103. G. Weitzel, F. Schneider, H. Guglielmi, J. Sander,
J. Durst, W.-D. Hirschmann,
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 346, 208 (1966)

L e b e n s l a u f

Am 24. Juni 1942 wurde ich als Sohn des Chemikers Dr. Johannes Jackisch und seiner Frau Else, geb. Schmelck in Koblenz geboren.

Nach dem Besuch der Volksschulen in Gappenach (Münstermaifeld) und Koblenz trat ich im Frühjahr 1952 in das staatl. Realgymnasium Koblenz ein (späteres: Max-von-Laue-Gymnasium), an dem ich 1961 die Reifeprüfung bestand. Anschließend war ich zwei Jahre als Apothekerpraktikant in der Engel-Apotheke Koblenz tätig und bestand im Frühjahr 1963 die Pharmazeutische Vorprüfung.

Im Sommersemester 1964 begann ich mit dem Pharmaziestudium an der Universität Tübingen, das ich im April 1967 mit der Pharmazeutischen Prüfung vor dem Prüfungsausschuß in Tübingen abschloß.

Nach einer halbjährigen Kandidatenzeit in der Mörike-Apotheke Nürtingen begann ich im Wintersemester 1967/68 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Dr. G. Weitzel am Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen mit der Dissertation: "Darstellung und cytostatische Eigenschaften mittelkettiger aliphatischer und araliphatischer Alkohole und Aldehyde", die ich im Wintersemester 1969/7o abschloß.

Meine akademischen Lehrer waren die folgenden Herren Professoren und Dozenten:

H. Auterhoff, E. Graf, K. Hummel, H. Möhrle (Pharmazie),
E. Bayer, M. Hanack, E. Müller, W. Rüdorff (Chemie),
F. Schneider, G. Weitzel, U. Weser (Physiologische Chemie),
E. Bünning, A. Grahle, K. Mägdefrau, B. Schwemmle (Botanik),
F. Lembeck, H. Remmer (Pharmakologie),
E. Krüger (Physik)